MANUALE PER UN'ISTEROSCOPIA MODERNA

GRUPPO ISTEROSCOPISTI
della Scuola Italiana di Chirurgia
Mini Invasiva Ginecologica



a cura di Massimo Luerti

MANUALE PER UN'ISTEROSCOPIA MODERNA

GRUPPO ISTEROSCOPISTI
della
Scuola Italiana di Chirurgia
Mini Invasiva Ginecologica



a cura di Massimo Luerti

GRUPPO ISTEROSCOPISTI della SICMIG

STEFANO ANGIONI (Cagliari)
STEFANO BETTOCCHI (Bari)
VITO CELA (Pisa)
ETTORE CICINELLI (Bari)
NICOLA COLACURCI (Napoli)
CARLO DE ANGELIS (Roma)
ATTILIO DI SPIEZIO SARDO (Napoli)
MARTIN FARRUGIA (Londra)
ANTONIO FASOLINO (Salerno
PASQUALE FLORIO (Siena)
GIANCARLO GARUTI (Lodi)
FRANCESCO P.G.LEONE (Milano)
PIETRO LITTA (Padova)
MASSIMO LUERTI (Lodi)
FRANCESCO MANGINO (Trieste)
LUIGI NAPPI (Foggia)
ANTONINO PERINO (Palermo)
DAVID SORIANO (Tel Aviv)

SOMMARIO

Pag.

1. Diagnostica per immagini della patologia endocavitaria e malformativa uterina 7
F.P.G. Leone

2. L'evoluzione dello strumentario isteroscopio 35
A. Di Spiezio Sardo, M. Spinelli, M. Scognamiglio, M. Guida, C. Nappi

3. Indicazioni attuali all'isteroscopia diagnostica 57
C. De Angelis

4. Tecnica di esecuzione dell'isteroscopia diagnostica 67
A. Fasolino, M. Fasolino

5. Moderna semeiotica isteroscopica 85
M. Luerti

6. Diagnostica isteroscopica dell'iperplasia endometriale 109
G. Garuti

7. Diagnosi e stadiazione delle neoplasie endometriali 133
E. Cicinelli, R. Tinelli

8. Complicanze dell'isteroscopia diagnostica e loro prevenzione 145
S. Angioni

9. Indicazioni, limiti e prospettive della miniisteroscopia operativa 153
A. Di Spiezio Sardo, M. Spinelli, M. Guida, C. Coppola, C. Nappi

10. Tecnologia bipolare nelle chirurgia isteroscopia 165
M. Farrugia

11. Le procedure see & treat: tecnica della miniisteroscopia operativa 185
L. Nappi

12. Tecnica della isteroscopia operativa resettoscopica 201
M. Luerti

13. Preparazione endometriale per l'isteroscopia operativa 211
V. Cela, G. Simi, N. Pluchino

Pag.

14. Prevenzione delle complicanze dell'isteroscopia operativa 219
P. Litta, C. Vasile

15. Polipectomia 229
M. Luerti

16. Miomectomia 241
A.Di Spiezio Sardo, M. Scognamiglio, M. Guida, C. Nappi

17. Ablazione endometriale 267
G. Garuti, P. Litta, P. Florio, F. Petraglia, C. Vasile

18. Sinechiolisi 297
D. Soriano

19. Metroplastica 317
A. Perino, N. Colacurci, C. De Angelis, F. Forlani, P. De Franciscis

20. Sterilizzazione tubarica per via isteroscopica 339
F. Mangino, C. Mazzariello

21. L'isteroscopia nel trattamento della ritenzione di materiale ovulare 351
F.P.G. Leone

PREFAZIONE

L'isteroscopia è probabilmente il settore della Ginecologia che è andata incontro ai maggiori progressi negli ultimi anni. Il miglioramento della strumentazione, la diffusione delle nuove tecniche sempre meno invasive, il coraggio che hanno mostrato alcuni gruppi nel superamento di limiti ritenuti insuperabili hanno aperto nuovi orizzonti ad una chirurgia che, probabilmente come nessun altra, ha la capacità di poter risolvere con interventi non invasivi, effettuabili anche in regime ambulatoriale, problemi che fino a pochi anni or sono richiedevano un ricovero, un'anestesia generale, quando non addirittura una laparotomia. Anche la stessa isteroscopia diagnostica ha subito una grande evoluzione, in quanto da un lato ha visto ridursi il suo ruolo in gran parte della diagnostica tradizionale, a favore dell'ecografia, in particolare della sonoisterografia e dell'ecografia 3D, dall'altro si è spinta a diagnosticare nuovi quadri, quasi tutti correlabili alle complicanze della gravidanza, dalla poliabortività alla ritenzione di materiale ovulare, agli esiti anatomici dei tagli cesarei, divenendo sempre più affascinante grazie alla sua incredibile capacità di mostrare quadri sempre diversi, personalizzati, a volte anche impressionanti per le loro proprietà "figurative".
Ma non c'è dubbio che i più caratterizzanti tra i punti che hanno segnato l'evoluzione dell'isteroscopia negli ultimi anni siano stati:

- la conversione della quasi totalità degli isteroscopisti alla soluzione fisiologica come mezzo di distensione sia nell'isteroscopia diagnostica che in quella operativa
- la diffusione della tecnica "vaginoscopica" di introduzione dell'isteroscopio in cavità uterina
- la diffusione della filosofia "see & treat", che ha permesso di ridurre il numero degli accessi intracavitari con trattamento immediato di un numero sempre maggiore di patologie
- la miniaturizzazione dello strumentario, che ha permesso di trattare patologie che avrebbero richiesto un approccio molto più invasivo
- la diffusione, nell'ambito sia della mini-isteroscopia operativa che della chirurgia resettoscopica, della tecnologia bipolare, che ha il grande vantaggio di ridurre, e quasi eliminare, le complicanze maggiori di questa chirurgia, ovvero la sindrome da intravasazione del mezzo liquido di distensione e i danni termici ai visceri adiacenti l'utero.

Tuttavia, nonostante i grandi cambiamenti e gli evidenti grandi progressi, alcune di queste nuove tecniche o alcune di queste nuove strumentazioni,

stentano a diffondersi nel nostro paese, che pure è senza alcun dubbio uno dei più avanzati al mondo nell'utilizzo dell'isteroscopia. Questo può essere comprensibile per la diffusione dell'isteroscopia "office" (o ambulatoriale o "outpatient hysteroscopy"), che richiede certamente, oltre ad una notevole abilità chirurgica, anche la disponibilità di una strumentazione adeguata ed un consenso informato da parte della paziente ad accettare una procedura più lunga, a volte fastidiosa ed eventualmente ripetibile: infatti tale filosofia non va "mitizzata", anche se deve essere ben conosciuta per evitare l'uso dell'anestesia generale e della dilatazione cervicale per l'asportazione ad esempio di polipi di pochi millimetri o per la lisi di un setto parziale. E' invece decisamente meno comprensibile per la stentata accettazione della filosofia "see & treat", con il perpetuarsi del ricorso ad un tempo diagnostico isteroscopico separato dal tempo operativo, quando esso può essere vantaggiosamente sostituito da una diagnostica ecografica adeguata, e soprattutto per la stentata diffusione o addirittura per una certo larvato ostruzionismo alla diffusione della tecnologia bipolare il cui principale vantaggio è soprattutto il grande aumento della sicurezza delle procedure operative, tanto che appare lecito interrogarsi se questo sia dovuto alla diffusa resistenza all'accettazione delle "novità" e del progresso o piuttosto alla difesa delle proprie peculiarità o dei propri interessi consolidati, che potrebbero non trarre giovamento dalla diffusione della tecnica, resa più semplice e sicura, ad un numero maggiore di operatori. Quali che siano le cause di ciò, un numeroso gruppo di isteroscopisti, costituenti il Gruppo Isteroscopia della Scuola Italiana di Chirurgia Mini Invasiva (SICMIG), ai quali si sono affiancati anche colleghi stranieri, membri "onorari" del Gruppo, si sono dati l'obiettivo di riunire in un unico Manuale i principi, le tendenze, le evidenze che configurano l'isteroscopia "moderna", sperando di contribuire alla sua diffusione e di fornire uno strumento utile all'omogenizzazione della didattica isteroscopica, nell'interesse delle pazienti.

La Direzione della Scuola Italiana
di Chirurgia Mini Invasiva Ginecologica
Bruno Andrei, Massimo Luerti, Gian Benedetto Melis

CAPITOLO 1

DIAGNOSTICA ECOGRAFICA DELLA PATOLOGIA ENDOCAVITARIA E MALFORMATIVA UTERINA

Introduzione

La moderna diagnostica per immagini della patologia endocavitaria e malformativa uterina si basa sull'utilizzo dell'ecografia transvaginale bidimensionale e tridimensionale, tecnica di imaging indiretta eseguita mediante l'utilizzo di sonde endovaginali multifrequenza (3-9 MHz). L'ecografia transvaginale bidimensionale risulta essere una tecnica estremamente accurata e riproducibile nello studio dell'endometrio e della cavità uterina, in particolare dopo la menopausa. L'ecografia tridimensionale costituisce una delle prime applicazioni della telemedicina in ginecologia, con la possibilità di acquisire volumi da ridiscutere nell'ambito dell'equipe o con una consulenza esterna, la cosiddetta "second opinion". L'ecografia pelvica con sonda transaddominale è da considerarsi ancillare in casi di neoformazioni addomino-pelviche non indagabili interamente per via vaginale (indagine da eseguirsi a vescica vuota), al fine di un completamento della valutazione del contenuto della pelvi e delle sue relazioni con gli organi addominali, o nello studio della morfologia uterina per valutare correttamente il profilo esterno del fondo uterino (indagine da eseguirsi su scansioni coronali in fase secretiva con vescica a medio riempimento). In casi selezionati, quali pazienti virgo o con severa atrofia senile controindicanti l'esame tradizionale, la semeiotica transvaginale con sonda endocavitaria può essere applicata con metodologia transrettale consentendo all'esame di essere altrettanto conclusivo e diagnostico. L'isteroscopia, tecnica di imaging diretta, mediante l'utilizzo delle mini-ottiche da 2 e 3 mm, risulta essere una metodica accurata e riproducibile, con una compliance estremamente superiore al recente passato (ottiche da 5 mm). La disponibilità di isteroscopi operativi "office" consente inoltre, associato al tempo diagnostico, di eseguire biopsie mirate e/o l'eventuale trattamento di lesioni endocavitarie in ambito ambulatoriale. Queste tecniche di imaging, sostenute dai rilevanti progressi tecnologici degli ultimi decenni, costituiscono oggi quindi le procedure di scelta nella valutazione delle pazienti con sanguinamento uterino anomalo, con infertilità e sospetta patologia endocavitaria e/o malformativa uterina, in terapia ormonale (terapia estroprogestinica, terapia sostitutiva, tamoxifene, inibitori dell'aromatasi), e dovrebbero pertanto essere considerate oggi lo standard di questi percorsi diagnostici. Le altre

tecniche di imaging radiologico quali la isterosalpingografia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, non trattate nello specifico in questo testo, non sono comunque attualmente indicate nello studio della patologia endocavitaria e malformativa uterina poiché talora meno accurate, operatore-dipendenti e costose. Nello studio della patologia endocavitaria e malformativa uterina ha assunto nell'ultimo decennio un ruolo di rilievo la sonoisterografia, metodo di visualizzazione della cavità uterina con sonda ecografia transvaginale in real-time mediante infusione transcervicale di soluzione salina o gel sterile. Gli attuali limiti delle metodiche ecografiche transvaginali sono costituiti dal difficile confronto dei risultati di letteratura in presenza di riscontri anormali. Recentemente è stata pubblicato dal gruppo di studio internazionale IETA (International Endometrial Tumor Analysis) un glossario con termini e definizioni dei possibili riscontri endometriali ed endocavitari, con l'obiettivo di condividere una comune terminologia da testare in studi prospettici. Alcune figure del testo del capitolo sono commentate con questa terminologia.

Sonoisterografia

La sonoisterografia consente di distinguere eventuali lesioni focali da lesioni diffuse, ed è considerata nelle Linee Guida della SIEOG del 2002 la tecnica elettiva per la valutazione di neoformazioni endocavitarie, mediante scansioni "*organ oriented*", con descrizione biometrica e qualitativa. Le attuali indicazioni alla sonoisterografia sono:

- Abnormal uterine bleeding (AUB) in pre e post-menopausa
- Valutazione della cavità uterina in pazienti infertili (sterilità, poliabortività)
- Valutazione della cavità uterina in pazienti con sospetta malformazione uterina
- Valutazione pre-e post-operatoria della cavità uterina in pazienti con sospetta lesione endocavitaria (polipo, mioma, sinechia, materiale ovulare residuo)
- Rima endometriale disomogenea e/o ispessita in pre-e in post-menopausa (>4 mm)
- Rima endometriale mal valutabile (adenomiosi, tamoxifene-TMX)

Le attuali controindicazioni alla sonoisterografia sono:

- Gravidanza o possibile gravidanza
- Malattia infiammatoria pelvica

Il materiale d'uso necessario per l'esecuzione di una sonoisterografia standard è costituito da fonte luminosa (lampada), speculum, pinza ad anelli, batuffoli sterili, soluzione disinfettante (betadine), catetere endouterino, soluzione salina sterile, siringa, dilatatore cervicale. Diversi cateteri endouterini sono disponibili, che differiscono per calibro (French o mm; 1 Fr = 0.3 mm), tipo (rigido, flessibile, per biopsia), e costo (€). La scelta dipende dal tipo di paziente (età, parità, caratteristiche anatomiche cervico-vaginali), dalla indicazione, dall'ambito ambulatoriale (privato, pubblico ospedaliero o consultoriale), dal budget disponibile. Per la valutazione della cavità uterina in pazienti con AUB è possibile utilizzare come catetere endouterino un sondino nasogastrico pediatrico, di piccolo calibro (5 Fr), flessibile, economico (0,10 €), o un catetere da inseminazione endouterino o il catetere di Goldstein e simili ("mininjector"), cateteri rigidi, di calibro analogo (5 Fr), molto più costosi (10-25 €). Se la procedura deve essere integrata da una concomitante biopsia, l'uso di un catetere vescicale Nelaton può essere preferito, rigido, di basso costo (0,20 €), anche se di calibro superiore (14 Fr o 8 Fr). L'uso di cateteri con palloncino (Fig. 1), tipo il Foley n.8 pediatrico (8 Fr, flessibile, 2,50 €) o il catetere da sonoisterosalpingografia ("rigidinjector", 5 Fr), consente di evitare il reflusso del liquido di distensione ma può evocare reazioni vagali e limitare lo studio della cavità uterina sovraistmica e del canale cervicale, possibile però a fine procedura dopo desufflazione del palloncino stesso. Questi cateteri possono risultare talora utili se indicata una concomitante valutazione della pervietà tubarica mediante sonoisterosalpingografia. La possibilità di avere un set di diversi cateteri per una sonoisterografia "patient tailored" costituisce la migliore alternativa. Il tipo di siringa (standard o schizzettone) dipende dal tipo di catetere scelto e dal volume di soluzione da iniettare (10-60 cc). La soluzione iniettata è in genere soluzione salina sterile (soluzione fisiologica), che con la sua anecogenicità funge da mezzo di contrasto.

L'utilizzo di un dilatatore cervicale di piccolo calibro (4 mm) consente delicatamente di lisare eventuali sinechie cervicali o di distendere canali cervicali stenotici, permettendo il posizionamento del catetere endouterino. Questo risulta particolarmente utile in pazienti in postmenopausa o in terapia con

TMX. La sonoisterografia, laddove indicato, può essere integrata da un concomitante esame istologico, disponibile mediante l'esecuzione di una biopsia endometriale. Questa viene eseguita al termine del tempo diagnostico sonografico, collegando il catetere da sonobiopsia (Nelaton 14 Fr-comune catetere vescicale estemporaneo) con lo schizzettone ed applicando una progressiva alternanza di lavaggi ed aspirazione. Il successivo svuotamento dello schizzettone deve avvenire in un contenitore sterile con formalina salata al 10% per l'esame istologico, dopo aver rimosso il catetere per evitare la frammentazione del materiale prelevato. Una reazione vaso-vagale può occorrere nell'1-3% dei casi, con variabile sintomatologia (tetania alle mani, ipotensione, nausea, fino alla lipotimia), correlata allo stato di ansia della paziente, all'uso di cateteri di calibro maggiore o con palloncino, all'esecuzione di una sonobiopsia. E' sicuramente indicato avere a disposizione una fiala di atropina 0.5 mg da utilizzare per via sublinguale in rari casi selezionati. La tipologia dell'ambulatorio in cui viene eseguita la sonoisterografia detterà il confronto tra materiali d'uso per appropriatezza, efficacia ed efficienza. La sottoscrizione di un consenso informato non è oggi la regola, ma potrebbe essere indicata in caso di procedure avanzate (sonoisterografia con biopsia, sonoisterosalpingografia), gravate da una maggior prevalenza di discomfort severo e/o reazioni vagali (~10%).

Le procedure d'esame sono nell'ordine:

- ecografia transvaginale preliminare, a vescica vuota, con valutazione di utero, ovaie e valutazione/misurazione dello spessore della rima endometriale
- posizionamento dello speculum, visualizzazione e disinfezione della portio
- introduzione con tecnica asettica del catetere nel canale cervicale e nella cavità uterina mediante pinza ad anelli
- riempimento del palloncino con pochi millilitri di soluzione fisiologica (2-3 cc), se si usano cateteri con palloncino
- rimozione attenta e delicata dello speculum
- inserimento della sonda transvaginale e verifica posizione del catetere all'interno della cavità uterina, con retrazione del palloncino all'orifizio uterino interno, se si usano cateteri con palloncino
- infusione della soluzione salina sterile sotto controllo ecografico.

L'uso di una pinza da collo di Hegar andrebbe evitata e limitata ai casi più complicati, dopo fallimento di manovre meno invasive (ripetuti colpi di tosse, riduzione dell'antiversione uterina con pressione sovrapubica, inserimento dilatatore cervicale durante manovre di Valsalva). L'iniezione di soluzione nel catetere prima del posizionamento endouterino può evitare artefatti dovuti all'iperecogenicità dell'aria iniettata nella cavità uterina.
La metodologia pratica sui piani di scansione prevede:

- corretto timing del ciclo mestruale, preferenzialmente in fase proliferativa
- valutazione del corretto posizionamento del catetere con possibile correzione
- instillazione delicata della soluzione salina per evitare la dolorabilità della procedura e/o la possibile disseminazione di cellule neoplastiche,
- valutazione del canale cervicale e della cavità uterina su piani di scansione sagittali e trasversali
- valutazione della rima endometriale e mapping di eventuali neoformazioni intracavitarie e/o subendometriali
- manovre ripetute di instillazione-aspirazione per diagnosi differenziale polipo/coagulo, grading dei miomi sottomucosi e sampling endometriale.

L'esecuzione sistematica in fase proliferativa consente di correlare con ottima accuratezza l'imaging di endometrio diffusamente polipoide con l'iperplasia endometriale (Fig. 2). La regolarità del profilo del polipo associata ad un sottile endometrio ben correla con la benignità della lesione. Il carattere irregolare della superficie endometriale, con la ipodistensibilità talora dolorosa della cavità uterina e la mobilizzazione di frammenti endometriali saranno altresì indici di sospetto per malignità. La distinzione tra mioma sottomucoso ed intramurale è di fondamentale importanza: il mioma intramurale può deformare il profilo della cavità uterina, ma è sempre rivestito da endometrio sincrono, con talora visibile un sottile strato miometriale (1-3 mm) tra endometrio e mioma; il mioma sottomucoso è rivestito da un sottile strato di endometrio atrofico, privo di miometrio interposto, ed aggetta in varia proporzione in cavità uterina. Il corretto studio dei miomi sottomucosi consente di valutare correttamente in fase preoperatoria il grading, il margine libero miometriale, la presenza di miomi intramurali o sottosierosi pros-

simi al mioma sottomucoso in esame. Non è disponibile alcuna evidenza sull'utilità di una profilassi antibiotica, suggerita altresì da alcuni gruppi con Bassado 2 cps 100 mg.
La compliance della procedura è:

- correlata allo stato d'ansia della paziente
- migliorata dal continuo colloquio con la paziente
- correlata in modo direttamente proporzionale all'uso di cateteri con palloncino, al calibro del catetere e alla pressione di instillazione della soluzione salina.

Non è indicata alcuna profilassi analgesica. Possibili complicanze possono essere: dolore ipogastrico crampiforme severo; reazioni vaso-vagali; malattia infiammatoria pelvica; disseminazione neoplastica (ruolo prognostico incerto). La procedura è eseguibile in circa il 93% delle pazienti, con tasso di successo superiore in pre-rispetto alle pazienti in post-menopausa (95% vs 87%). Limiti all'esecuzione sono: la stenosi cervicale (OUE – OUI), prevalentemente in donne in postmenopausa e/o in TMX; l'incontinenza cervicale; la scarsa distensibilità uterina. Questi limiti possono essere superati mediante l'utilizzo di dilatatori cervicali, di cateteri di maggior calibro o con palloncino. La scarsa distensibilità uterina può essere dovuta a miomi multipli o ad adenomiosi profonda, o espressione di invasione neoplastica miometriale.

Ruolo della diagnostica ecografica nei sanguinamenti uterini anomali

I sanguinamenti uterini anomali costituiscono una delle prevalenti condizioni di consulto specialistico ginecologico (30-40%) in età peri-postmenopausale. La prevalenza di condizioni disfunzionali ed organiche benigne, quali polipi endometriali, iperplasia endometriale, leiomiomi ed adenomiosi, caratterizza l'epoca perimenopausale, con una bassa prevalenza (~1%) di carcinoma endometriale. Nella postmenopausa la prevalenza di condizioni organiche maligne aumenta altresì sensibilmente (~10%), anche se tale sintomo-segno (sanguinamento uterino anomalo) è determinato da atrofia endometriale in circa il 60-70% dei casi e da lesioni organiche benigne (polipi, miomi, iperplasia) in circa il 20-40%. Il percorso diagnostico da applicare de-

ve necessariamente tener conto di alcune importanti considerazioni preliminari:

- età della paziente;
- tipo di lesione endouterina: focale (interessante una area delimitata della cavità endometriale: polipo, mioma), o diffusa (disfunzionale o organica, al contrario istologicamente estesa a tutta la cavità endometriale);
- elevata prevalenza di condizioni organiche benigne;
- attuale modello dualistico del carcinoma endometriale: tipo I (pazienti in peri-postmenopausa, obese-ipertese, con progressione dall'iperplasia endometriale atipica, istotipo endometrioide) e tipo II (pazienti in postmenopausa >60-65 anni, con insorgenza focale su endometrio atrofico, istotipi più aggressivi: sieroso papillifero, cellule chiare, endometrioide G3);
- intervallo comparsa segno-sintomo sanguinamento e diagnosi quale fattore prognostico di sopravvivenza per carcinoma endometriale.

Le procedure diagnostiche oggi disponibili sono metodiche bioptiche alla "cieca", o di immagine, diretta o indiretta, della cavità uterina. Le metodiche alla "cieca", quali il raschiamento uterino (D&C), VABRA, Pipelle, ecc., sono considerate discutibili procedure di primo livello da ormai qualche decennio a causa della elevata prevalenza di falsi negativi per patologia neoplastica (3-11%) e per lesioni benigne focali endouterine (~60%). L'ecografia transvaginale, tecnica di imaging indiretta, e l'isteroscopia, tecnica di imaging diretta, sostenute dai rilevanti progressi tecnologici degli ultimi decenni, costituiscono oggi le procedure di scelta nella valutazione delle pazienti con sanguinamento uterini anomalo, e dovrebbero pertanto essere considerate oggi lo standard del percorso diagnostico. In numerosi ed ampi studi l'ecografia transvaginale è risultata essere la procedura più efficace ed efficiente nello studio delle pazienti con sanguinamento uterino in postmenopausa. La corretta valutazione dello spessore endometriale deriva dalla misura della spessore bi-endometriale su un piano longitudinale, nel punto più spesso, valutato dopo avere sezionato tutta la cavità uterina da angolo tubarico a angolo tubarico. Il valore di cut-off standard è ≤4 mm (Fig. 3). L'utilizzo del cut-off ≤4 mm consente di predire atrofia endometriale in modo estremamente accurato, con una elevata capacità nell'escludere malattia (VPN ~99%), anche in pa-

zienti in terapia ormonale sostitutiva. Questa tecnica consente quindi una completa, corretta, definitiva e non-invasiva valutazione di circa il 70% delle pazienti in postmenopausa con sanguinamento uterino anomalo. L'accuratezza del test è confermata anche da studi longitudinali che hanno valutato l'esito a distanza di 10 anni dal primo controllo negativo. Il limite attuale del cut-off di 4 mm è il carcinoma endometriale di tipo II, che per le intrinseche caratteristiche biologiche della malattia (insorgenza su endometrio atrofico, sintomatologia talora precoce) può falsamente fornire un esito di normalità. La presenza di fattori di rischio (età >65 anni, BMI >27 kg/m^2) suggerisce, nelle pazienti poi asintomatiche, un successivo controllo ecografico dopo sei-dodici mesi, mentre l'eventuale ricomparsa-persitenza del sanguinamento dovrebbe richiedere un approfondimento di secondo livello con isteroscopia e biopsia mirata.

Il riscontro ecografico di una rima endometriale ispessita (>4 mm) in pazienti sintomatiche in postmenopausa aumenta il rischio neoplastico (età e spessore-relato), con una prevalenza di carcinoma endometriale superiore al 20%. In queste pazienti risulta necessario un approfondimento con test di secondo livello, quali la sonoisterografia e l'isteroscopia. Numerosi studi hanno evidenziato l'assoluta comparabilità di queste due metodiche nella valutazione di pazienti con sanguinamento uterino anomalo. L'integrazione con il color-power Doppler migliora significativamente l'accuratezza diagnostica dell'esame ecografico transvaginale basale (B-mode), anche se solo in parte nelle pazienti in post-menopausa (Fig. 4). La sonoisterografia è un metodo di visualizzazione della cavità uterina in real-time con sonda ecografica transvaginale mediante infusione transcervicale di soluzione salina sterile, che consente di identificare lesioni endouterine focali o diffuse. La fattibilità (>90%), la durata, la compliance e la riproducibilità della procedura sono sovrapponibili all'isteroscopia. L'identificazione di una lesione diffusa in pazienti sintomatiche in postmenopausa con rima endometriale >4 mm, e la ridotta distensibilità della cavità uterina, aumentano significativamente il rischio di lesione neoplastica. La lesione di più frequente riscontro in questo selezionato gruppo di pazienti è comunque il polipo endometriale, i cui caratteri ecografici possono accuratamente orientare sulla benignità o malignità della lesione (Fig. 5 e 6). L'integrazione dell'imaging con un concomitante esa-

me bioptico è possibile mediante l'utilizzo di specifici cateteri endouterini (Nelaton 8 Fr – 14 Fr), che consentono di ottenere un campione endometriale adeguato per l'esame istologico in oltre il 90% dei casi. Nelle donne in perimenopausa l'ecografia transvaginale costituisce l'indagine di primo livello, permettendo una adeguata valutazione dell'endometrio, del miometrio ma anche della funzionalità ovarica. La corretta valutazione di condizioni organiche e disfunzionali consente una diagnosi e quindi una appropriata terapia medico-chirurgica. In tal senso è indicata l'esecuzione dell'esame sempre in fase proliferativa precoce, poiché consente la semplice identificazione di lesioni endocavitarie (Fig. 7). Il color-power Doppler, la sonoisterografia e l'isteroscopia costituiscono sovrapponibili tecniche di secondo livello per la diagnosi di patologie organiche endometriali ed endocavitarie in pazienti in età fertile. L'utilizzo del color-power Doppler, con l'identificazione del "pedicle sign", il peduncolo vascolare, permette di diagnosticare la presenza di un polipo endometriale e di differenziarlo dalla iperplasia endometriale o dal mioma sottomucoso. La sonoisterografia consente di distinguere lesioni diffuse, di frequente riscontro in perimenopausa e riferibili prevalentemente ad iperplasia endometriale (Fig. 8) o più raramente a lesioni maligne (Fig. 9), da lesioni focali, riferibili a polipi ("pedicle sign") o a miomi sottomucosi (Fig. 10).

Ruolo della sonoisterografia nella valutazione pre-operatoria dei miomi sottomucosi

La miomectomia isteroscopica rappresenta la metodica standard per il trattamento dei miomi sottomucosi sintomatici (sanguinamenti uterini anomali, infertilità). Uno step critico per la completa valutazione pre-operatoria è rappresentato dal corretto grading (G), vale a dire dalla valutazione del grado di estensione intramurale del mioma. Questo parametro, ben definito in ambito isteroscopico a metà degli anni novanta, è identificato come uno dei principali fattori prognostici riguardo l'esito intra-operatorio (perforazione uterina, intravasazione, rimozione completa) e post-operatorio della miomectomia isteroscopica. La classificazione proposta dal gruppo di Wamsteker ed adottato dalla Società Europea di Endoscopia definisce: G0 -un mioma peduncolato a competo sviluppo intracavitario; G1 -un mioma a parziale estensione in-

tramurale, con prevalente sviluppo intracavitario (>50%); G2 -un mioma a prevalente estensione intramurale, con parziale sviluppo intracavitario (<50%). L'ecografia transvaginale è una tecnica accurata per la diagnosi dei miomi sottomucosi, per valutarne il numero, la sede, la dimensione, il margine libero miometriale (distanza tra margine esterno del mioma sottomucoso e perimetrio), la presenza di ulteriori miomi intramurali e/o sottosierosi, ma talora di utilità limitata nella valutazione del grading. Diversi studi hanno evidenziato l'importante ruolo della sonoisterografia nella valutazione delle lesioni intrauterine, in particolare dei miomi sottomucosi. Secondo questi lavori l'accuratezza diagnostica e la praticabilità della tecnica nella diagnosi dei miomi sottomucosi è paragonabile a quella dell'isteroscopia. Tuttavia le descrizioni riportate di questa procedura mancano dei dettagli riguardo ai piani di scansione più appropriati e al piano ottimale da utilizzare nel grading dei miomi. Per questo motivo nel 2003 è stata proposta una rigorosa metodologia sonoisterografica nella valutazione del grading dei miomi sottomucosi, mediante il confronto con la diagnosi isteroscopica, considerata gold standard.

La metodologia prevede due punti critici:

- *identificazione del corretto piano di scansione*: corretta localizzazione del mioma sottomucoso (parete anteriore, posteriore, fundica, laterali) con valutazione a livello della sezione comprendente il maggior diametro del mioma su scansioni sagittali se il mioma è anteriore, posteriore o fundico, su scansioni trasversali se il mioma è laterale;
- *determinazione del grado di protusione*: identificazione dei due margini mioma -giunzione endo-miometriale e posizionamento della linea congiungente i due punti, con valutazione della proporzione tra porzione protrudente in cavità e porzione intramurale del mioma quantitativa (rapporto A/B delle aree emi-cerchi, emi-circonferenze, emi-diametri) e/o qualitativa.

La sonoisterografia è stata eseguita iniettando nella cavità endometriale soluzione fisiologica sterile con una siringa da 20 ml attraverso un catetere intrauterino. E' stata ottenuta una buona distensione della cavità con 10-20 ml di liquido. La soluzione è stata iniettata lentamente sotto diretto controllo ecografico al fine di osservare la distensione delle pareti uterine evitando

di spingere il mioma nel miometrio. Nei casi dubbi è stato valutato il cosiddetto "budding" del mioma dal piano della parete, vale a dire la protrusione del mioma in cavità quando si ottiene una riduzione della pressione endocavitaria aspirando la soluzione. Se necessario, iniezione ed aspirazione sono state ripetute due o tre volte. La corretta applicazione dei due criteri evita "under-grading" (ad esempio in presenza di mioma laterale valutato su scansioni sagittali) e "over-grading" (ad esempio in presenza di rima endometriale ispessita) (Fig. 11 e 12). Il margine libero miometriale è stato valutato durante la sonoisterografia, considerandolo come riferimento a livello dello spessore più sottile tra perimetrio e margine esterno del mioma sottomucoso. In tal modo la misurazione è risultata nella nostra esperienza essere più comparabile all'effettivo spessore miometriale che si ha durante la procedura chirurgica. I risultati dello studio pubblicato, che includeva le prime 48 pazienti consecutive in età fertile con miomi sottomucosi e sanguinamento uterino irregolare e/o infertilità, evidenziarono una assoluta concordanza tra valutazione sonoisterografica ed isteroscopica del grading (*K value*=1.0; s.e.=0.105), ed una buona concordanza tra valutazione ecografica ed isteroscopica (*K value*=0.81; s.e.=0.103). La sonoisterografia è inoltre risultata ben tollerata con dolore assente, minimo, moderato o elevato rispettivamente nel 70%, 21%, 8% ed 1%. Nel 2005 un up-date della serie consecutiva su 97 pazienti ha confermato la ottima accuratezza della sonoisterografia (*K value* = 0.95; s.e. = 0.065), evidenziandone però tre limiti: presenza di tre o più miomi sottomucosi, sede periostiale, diametro >4 cm. Questi limiti possono essere superati dall'utilizzo della tecnologia tridimensionale, che mediante l'analisi del volume acquisito consente di valutare il corretto grading praticamente nella totalità dei casi. Anche per questa applicazione servono dei rigidi criteri, non ben definiti dai primi studi pubblicati, ma recentemente definiti.

La metodologia prevede alcuni punti critici:

- *identificazione del corretto piano di scansione*: corretta localizzazione del mioma sottomucoso con posizionamento a livello della sezione comprendente il maggior diametro del mioma sul corretto piano di scansione;

- *rotazione del mioma sull'asse z*: rotazione del mioma sul suo centro ideale ("*fulcro*") sull'asse *z* fino ad individuare l'asse principale determinato dal passaggio attraverso il centro del mioma ed il perimetrio a livello del margine miometriale libero;
- *rotazione del mioma sull'asse y*: se gli steps precedenti sono stati ben eseguiti la rotazione del mioma sull'asse *y* non determina modificazioni del grading, che sarà al solito valutato secondo i criteri precedentemente esposti (Fig. 13).

Ruolo della diagnostica ecografica nella valutazione delle malformazioni uterine

L'ecografia transvaginale costituisce il primo test di screening nello studio della morfologia uterina, test diagnostico nella maggior parte dei casi se effettuato da operatori esperti. L'ecografia transaddominale risulta particolarmente utile nella diagnosi differenziale dell'utero "doppio", consentendo di valutare su scansioni coronali il profilo esterno del fondo uterino ed il profilo endometriale. Questa tecnica, proposta a fine anni ottanta dal gruppo di Fedele, ha dimostrato di essere accurata nella diagnosi differenziale dell'utero setto, completo o parziale, dall'utero bicorne. Lo schema proposto (Tab. 1) è stato negli anni riproposto in varie revisioni della letteratura sulla metroplastica isteroscopica come test diagnostico. Esso prevede l'identificazione di un piano coronale a livello per i due osti tubarici e della cavità uterina, con fondo uterino ben visibile. Si traccia quindi una linea congiungente i due osti e si valuta la distanza dell'apice del fondo uterino da questa linea. Se l'apice del fondo uterino è al di sotto del piano passante per i due osti o se è al di sopra di tale linea ma <5 mm siamo in presenza di un utero bicorne (completo o parziale, una cervice) o didelfo (due cervici), mentre se è >5 mm in presenza di un utero setto completo o parziale. La sonoisterografia e l'utilizzo del color-Doppler possono migliorare l'accuratezza diagnostica. L'ecografia tridimensionale ha significativamente migliorato questi risultati con la possibilità di ottenere con estrema semplicità con sonde tranvaginali ad elevata frequenza e risoluzione la scansione coronale. La tabella 2 illustra i criteri descrittivi per la classificazione delle anomalie congenite uterine proposti da

Salim e coll. nel 2003 e recentemente riproposti da Ghi e coll. Le figure 14-19 illustrano i possibili applicativi tecnologici con cui si possono analizzare volumi ecografici uterini raccolti e valutati immediatamente o a distanza di tempo e luogo. Questi applicativi consentono oggi di differenziare chiaramente l'endometrio dall'archimetrio (strato miometriale interno o basale) e dalla porzione medio-esterna del miometrio. L'ecografia tridimensionale costituisce oggi il test diagnostico standard nello studio delle malformazioni uterine, rendendo controindicata l'esecuzione della laparoscopia diagnostica per la sola valutazione del profilo esterno dell'utero.

Ruolo della diagnostica ecografica nelle pazienti asintomatiche

L'ecografia transvaginale è ormai sempre più spesso parte del consulto ginecologico di routine, con aumento di prevenzione secondaria di importanti condizioni patologiche, soprattutto annessiali (endometriosi, sospette lesioni ovariche maligne), ma anche causa di riscontro di ispessimenti endometriali da polipo endometriale, condizione parafisiologica riscontrabile in circa il 20% delle pazienti in post-menopausa. Questo uso indiscriminato della tecnica deve però far ricadere il riscontro in un ambito clinico di buon senso e corretta gestione del riscontro stesso. In particolare, il riscontro in post-menopausa di ispessimenti endometriali non deve indurre ad un immediato approfondimento diagnostico seppur mini-invasivo come l'isteroscopia. L'unico dato pubblicato disponibile in letteratura è l'esperienza di Gerber e coll. che riportano una identica sopravvivenza globale e libera da malattia in pazienti in cui la diagnosi di carcinoma endometriale era stata fatta in assenza di sintomo (sanguinamento uterino in post-menopausa) o entro otto settimane dalla comparsa del sintomo, con invece peggioramento della prognosi in caso di diagnosi fatta oltre le otto settimane dalla comparsa del sintomo. I risultati di un recente studio multicentrico sulla prevalenza di carcinoma endometriale in polipi e lesioni polipoidi su endometrio atrofico riporta una prevalenza di iperplasia atipica e carcinoma in pazienti sintomatiche del 2.2% e del 3.7%, e in pazienti asintomatiche dell'1.2% e dello 0.4%, che diviene dello 0.1% in presenza di una lesione a superficie e vascolarizzazione regolare ti-

pica per polipo glandulocistico sia all'imaging ecografico che isteroscopico. Questo dato è comparabile al risultato dello studio multicentrico italiano di Ferrazzi e coll. del 1995 che riportava una prevalenza di carcinoma endometriale dello 0.3% in pazienti con sanguinamento uterino in post-menopausa e riscontro di uno spessore della rima endometriale ≤4 mm. Obiettivo quindi della diagnostica ecografica, in particolare in post-menopausa, è la esclusione della patologia annessiale, che altresì può beneficiare drammaticamente della prevenzione secondaria, e rinviare a follow-up annuale il riscontro di un ispessimento endometriale inferiore al cut-off di 11mm (Fig. 20), dato derivante dallo studio multicentrico italiano di Ferrazzi e coll. e dall'analisi della Smith-Bindman.

Conclusioni

- Il triage diagnostico dei sanguinamenti uterini anomali basato sull'ecografia risulta efficace ed efficiente sia in età peri che postmenopausale. L'ecografia transvaginale è il test di primo livello, integrato da color-power Doppler e sonoisterografia come test di secondo livello. L'isteroscopia è mandatoria nei casi non conclusivi all'iter diagnostico ecografico.
- La sonoisterografia risulta essere accurata, ben tollerata ed economica nella valutazione preoperatoria dei miomi sottomucosi, eseguibile in un tempo unico con rilevazione di tutti i parametri necessari prima della procedura chirurgica isteroscopica (numero, sede, dimensione e grading dei miomi sottomucosi, spessore ed eventuale concomitanza di patologia endometriale, margine libero miometriale, presenza di ulteriori miomi intramurali e/o sottosierosi).
- La laparoscopia diagnostica per lo studio della morfologia del fondo uterino dovrebbe ormai essere considerata tecnica invasiva ed obsoleta nello studio delle malformazioni uterine.
- Il riscontro di un ispessimento della rima endometriale in post-menopausa >4 mm non deve essere necessariamente seguito da un approfondimento invasivo se ≤11 mm ma è proponibile un follow-up annuale se persiste asintomatico.



Fig. 1. Catetere di Foley pediatrico con palloncino disteso posizionato all'interno della cavità uterina per sonoisterografia. Commenti tecnici: adeguato ingrandimento con organo studiato occupante circa due terzi dello schermo; corretta posizione del fuoco; ridotta valutabilità della regione sovraistmica per la presenza del palloncino; porzione distale del catetere contenente aria con possibilità di artefatti.



Fig. 2. Sonoisterografia eseguita con sondino nasogastrico pediatrico e soluzione salina sterile. Commenti tecnici: esame eseguito nella fase del ciclo non corretta (proliferativa preferibilmente); adeguata magnificazione dell'organo studiato (zoom); corretto posizionamento dei fuochi. Criteri descrittivi IETA: rima endometriale uniforme iperecogena, con profilo ondulato liscio, con giunzione endo-miometriale regolare. Esame istologico: endometrio secretivo avanzato.



Fig. 3. Ecografia transvaginale: rima endometriale 4 mm. Criteri descrittivi IETA: rima endometriale misurata a livello del massimo spessore, uniforme iperecogena, con giunzione endo-miometriale regolare.



Fig. 4. Ecografia transvaginale con power-Doppler. Criteri descrittivi IETA: rima endometriale non uniforme, omogenea con aree cistiche regolari, con bright edge, con giunzione endo-miometriale regolare, con color-score 2 e peduncolo vascolare. Esame istologico: polipo endometriale ghiandulocistico.



Fig. 5. Sonoisterografia con power-Doppler eseguita con sondino naso-gastrico pediatrico e soluzione salina sterile. Criteri descrittivi IETA: lesione endometriale focale non uniforme, omogenea con aree cistiche regolari, con profilo regolare liscio, con giunzione endo-miometriale regolare, con color-score 2 e peduncolo vascolare. Esame istologico: polipo endometriale glandulocistico.



Fig. 6. Sonoisterografia con power-Doppler. Criteri descrittivi IETA: lesione endometriale focale non uniforme, disomogenea con aree cistiche irregolari, con profilo irregolare, con giunzione endomiometriale non definibile, con color-score 2 e peduncolo vascolare. Esame istologico: carcinoma endometriale endometrioide G2 stadio IA.



Fig. 7. Ecografia transvaginale eseguita in fase proliferativa. Criteri descrittivi IETA: rima endometriale non uniforme, con lesione omogenea iperecogena, con bright edge, con giunzione endomiometriale regolare. Esame istologico: polipo endometriale.



Fig. 8. Sonoisterografia eseguita con catetere Nelaton 14Fr e soluzione salina sterile. Criteri descrittivi IETA: rima endometriale uniforme omogenea isoecogena, con profilo polipoide liscio, con giunzione endo-miometriale regolare. Esame istologico: iperplasia endometriale semplice senza atipie.



Fig. 9. Sonoisterografia eseguita con catetere Nelaton 14Fr e soluzione salina sterile. Criteri descrittivi IETA: rima endometriale non uniforme, disomogenea senza aree cistiche, con profilo irregolare, con giunzione endo-miometriale interrotta. Esame istologico: iperplasia complessa atipica con carcinoma endometriale endometrioide G1 stadio IA.



Fig. 10. Sonoisterografia eseguita con catetere Nelaton 14Fr e soluzione salina sterile. Criteri descrittivi IETA: lesione endocavitaria focale uniforme omogenea, isoecogena, con profilo regolare liscio, con giunzione endo-miometriale interrotta, riferibile a mioma sottomucoso G1 (protrusione in cavità >50%). Esame istologico: mioma sottomucoso.



Fig. 11. Mioma sottomucoso G2 posteriore. Criteri descrittivi per l'identificazione del corretto grading: identificazione del piano di scansione sagittale (sede del mioma: posteriore); identificazione del grading del mioma: G2 (componente intramurale >50%); valutazione dello spessore endometriale e del miometrio circostante, non del margine libero miometriale.



Fig. 12. Mioma sottomucoso G2 laterale destro. Criteri descrittivi per l'identificazione del corretto grading: identificazione del piano di scansione trasversale (sede del mioma: laterale destro); identificazione del corretto grading del mioma (G2 - componente intramurale >50%); valutazione dello spessore endometriale, del margine libero miometriale, e del miometrio circostante.

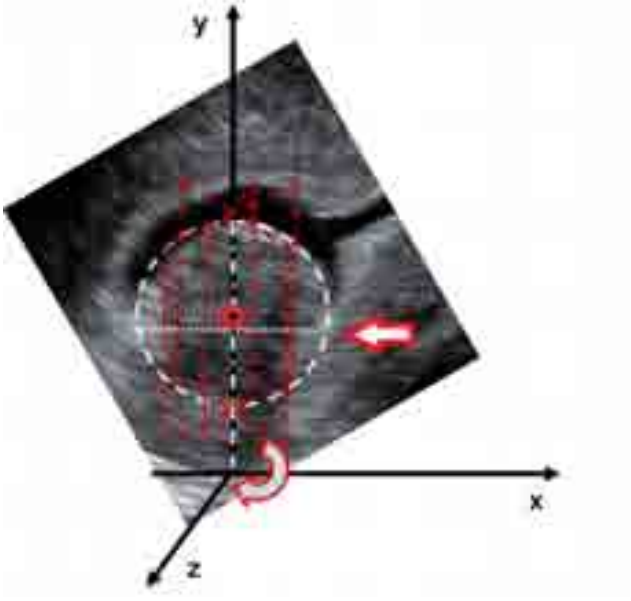


Fig. 13. Mioma sottomucoso G1. Criteri descrittivi per l'identificazione del corretto grading: analisi del volume acquisito seguendo i criteri descritti con identificazione del fulcro del mioma (O) e dell'asse principale lungo l'asse y; identificazione della linea congiungente i due punti del margine mioma-giunzione endo-miometriale (freccia bianca); valutazione della proporzione tra la porzione intracavitaria (A) ed intramurale (B)

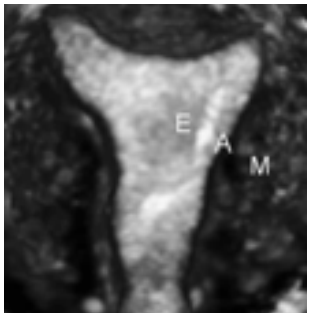


Fig. 14. Utero arcuato con fondo uterino convesso (da Leone e coll., JMIG 2008) in scansione coronale con tecnica 3D Volume Contrast Imaging. Sono ben identificabili l'endometrio (E), l'archimetrio (A) ed il miometrio (M).

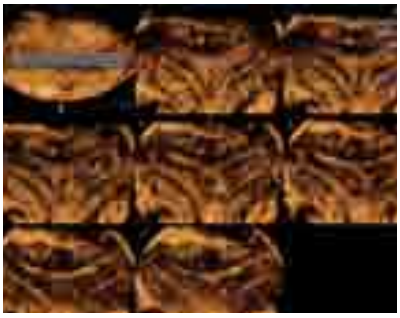


Fig. 15. Utero arcuato con fondo uterino concavo (da Leone e coll., JMIG 2008) in scansione coronale con tecnica 3D Volume Contrast Imaging e Tomographic Ultrasound Imaging

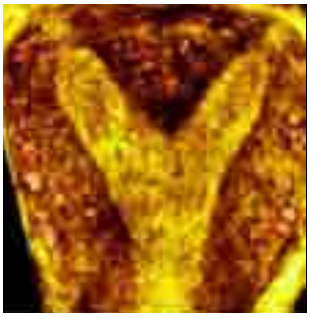


Fig. 16. Utero subsetto con fondo uterino concavo (da Leone e coll., JMIG 2008) in scansione coronale con tecnica 3D power-Doppler e Volume Contrast Imaging.



Fig. 17. Utero didelfo (da Leone e coll., JMIG 2008) in scansione coronale con tecnica 3D rendering magic cut.



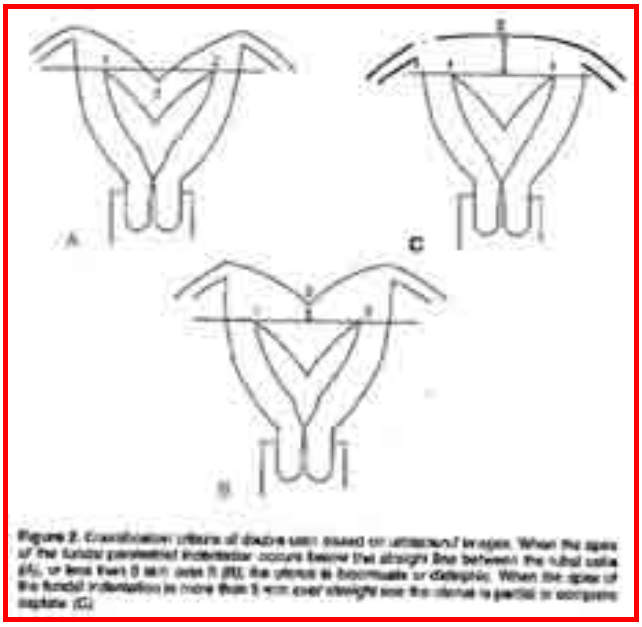
Fig. 18. Utero bicorne in scansione coronale con tecnica 3D rendering magic cut.



Fig. 19. Utero unicorne in scansione coronale con tecnica 3D rendering.



Fig. 20. Ecografia transvaginale in paziente in post-menopausa asintomatica. Criteri descrittivi IETA: rima endometriale non uniforme, omogenea con aree cistiche regolari, senza bright edge, con giunzione endomiometriale regolare, con color-score 2. Esame istologico: polipo endometriale glandulocistico.



Tab. 1 - Criteri descrittivi per la diagnosi differenziale delle anomalie congenite con "utero doppio" (da Fedele e coll., Fertil Steril 1988).

Uterine morphology	*Fundal contour*	*External contour*
Normal	Straight or convex	Uniformly convex or with indentation < 10 mm
Arcuate	Concave fundal indentation with central point of indentation at obtuse angle (> 90°)	Uniformly convex or with indentation < 10 mm
Subseptate	Presence of septum, which does not extend to cervix, with central point of septum at an acute angle (< 90°)	Uniformly convex or with indentation < 10 mm
Septate	Presence of uterine septum that completely divides cavity from fundus to cervix	Uniformly convex or with indentation < 10 mm
Bicornuate	Two well-formed uterine cornua	Fundal indentation > 10 mm dividing the two cornua
Unicornuate with or without rudimentary horn	Single well-formed uterine cavity with a single interstitial portion of Fallopian tube and concave fundal contour	Fundal indentation > 10 mm dividing the two cornua if rudimentary horn present

Tab. 2 - Criteri descrittivi per la classificazione delle anomalie congenite uterine (da Salim e coll., UOG 2003).

Bibliografia

1. *ACOG Committee Opinion on PM bleeding 2/09.*
2. *Alcazar JL, Galan MJ, Minguez JA et al. Transvaginal color Doppler sonography versus sonohysterography in the diagnosis of endometrial polyps. J Ultrasound Med. 2004 Jun;23(6):743-8.*
3. *Bettocchi S, Ceci O, Vicino M et al. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. Fertil Steril. 2001 Apr;75(4):803-5.*
4. *Bettocchi S, Ceci O, Nappi L et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004 Feb;11(1):59-61.*
5. *Bettocchi S, Ceci O, Nappi L et al. Office hysteroscopic metroplasty: three "diagnostic criteria" to differentiate between septate and bicornuate uteri. J Minim Invasive Gynecol. 2007 May-Jun;14(3):324-8.*
6. *Breitkopf D, Goldstein SR, Seeds JW, et al. ACOG Committee on Gynecologic Practice. Obstet Gynecol. 2003 Sep;102(3):659-62.*
7. *Bronz L, Suter T, Rusca T. The value of transvaginal sonography with and without saline instillation in the diagnosis of uterine pathology in pre-and postmenopausal women with abnormal bleeding or suspect sonographic findings. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997 Jan;9(1):53-8.*
8. *Caspi B, Appelman Z, Goldchmit R et al. The bright edge of the endometrial polyp. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:327-30.*
9. *Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A et al. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. Fertil Steril. 2002 Sep;78(3):628-31.*
10. *Choo YC, Mak KC, Hsu C et al. Postmenopausal uterine bleeding of nonorganic cause. Obstet Gynecol. 1985 Aug;66(2):225-8.*
11. *Cicinelli E, Parisi C, Galantino P et al. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. Fertil Steril. 2003 Jul;80(1):199-202.*
12. *Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. Fertil Steril 2000; 73:197–204.*
13. *de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW et al. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. BJOG*

2003;110(10):938-47.

14. *Dijkhuizen FP, Brölman HA, Potters AE et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. Obstet Gynecol 1996;87:345-9.*
15. *Dijkhuizen FP, De Vries LD, Mol BW et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 May;15(5):372-6*
16. *Dueholm M, Jensen ML, Laursen H et al. Can the endometrial thickness as measured by transvaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:645-51.*
17. *Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA et al. Longterm results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol 1999;93:743–8.*
18. *Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness < 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Nov;18(5):499-504.*
19. *Epstein E, Ramirez A, Skoog L et al. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001 Dec;80(12):1131-6.*
20. *Epstein E, Skoog L, Isberg PE et al. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20:3706.*
21. *Epstein E, Valentin L. Gray-scale ultrasound morphology in the presence or absence of intrauterine fluid and vascularity as assessed by color Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Jul;28(1):89-95.*
22. *Exalto N, Stappers C, van Raamsdonk LA et al. Gel instillation sonohysterography: First experience with a new technique. Fertil Steril 2007;87:152-5.*
23. *Farquhar C, Ekeroma A, Furness S et al. Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Jun;82(6):493-504.*

24. *Fedele L, Ferrazzi E, Dorta M et al. Ultrasonography in the differential diagnosis of "double" uteri. Fertil Steril. 1988 Aug;50(2):361-4.*
25. *Fedele L, Bianchi S, Dorta M et al. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. Obstet Gynecol 1991;77:745–8.*
26. *Fedele L, Bianchi S. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus. Obstet Gynecol Clin North Am. 1995 Sep;22(3):473-89.*
27. *Fernandez H, Kadoch O, Capella-Allouc S et al. Hysteroscopic resection of submucous myomas: long term results. Ann Chir 2001;126:58–64*
28. *Ferrazzi E, Torri V, Trio D et al. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol 1996 May;7(5):315-21.*
29. *Ferrazzi E, Leone FPG. Investigating abnormal bleeding on HRT or tamoxifen: the role of ultrasonography. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2004 ; 18(1), 145–156. Review.*
30. *Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2009 Mar;200(3):235.e1-6. Epub 2008 Nov 21.*
31. *Fukuda M, Shimizu T, Fukuda K et al. Transvaginal hysterosonography for differential diagnosis between submucous and intramural myoma. Gynecol Obstet Invest 1993;35:236–9.*
32. *Gerber B, Krause A, Muller H et al. Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. European Journal of Cancer 2001; 37: 64-71.*
33. *Ghi T, Casadio P, Kuleva M et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. Fertil Steril. 2009 Aug;92(2):808-13. Epub 2008 Aug 9.*
34. *Gimpelson RJ and Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy and directed biopsies and dilatation and curettage. Am J Obstet Gynecol, 1988.*
35. *Goldstein SR. The routine use of ultrasound in the gynecological visit. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;8:369-70.*
36. *Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK et al. Ultrasonography-based triage for peri-*

menopausal patients with abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol. 1997 Jul;177(1):102-8.

37. *Grimes DA. Diagnostic dilatation and curettage: a reappraisal. Am J Obstet.Gynecol, 1982.*
38. *Gubbini G, Di Spiezio Sardo A, Nascetti D et al. New outpatient subclassification system for American Fertility Society Classes V and VI uterine anomalies. J Minim Invasive Gynecol. 2009 Sep-Oct;16(5):554-61.*
39. *Gull B, Karlsson B, Milsom I et al. Can Ultrasound repleace dialtation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurements of the endometrium as predictors of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2003;188:401-8.*
40. *Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil Steril. 2000 Jan;73(1):1-14.*
41. *Jakab A, Ovari L, Juhasz B et al. Detection of feeding artery improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Mar 1;119(1):103-7.*
42. *Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K et al. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Apr;5(4):233-7.*
43. *Karlsson B, Granberg S, Ridell B et al. Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation.Ultrasound Obstet Gynecol. 1994 Jul 1;4(4):320-5.*
44. *Karlsson B, Granberg S, Wikland M et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 1995 May;172(5):1488-94.*
45. *Kepkep K, Tuncay YA, Göynümer G et al. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Sep;30(3):341-5.*
46. *Lee C, Salim R, Ofili-Yebovi D et al. Reproducibility of the measurement of submucous fibroid protrusion into the uterine cavity using three-dimensional saline contrast sonohysterography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Nov;28(6):837-41.*
47. *Leone FPG, Lanzani C, Ferrazzi E. Sonohysterographic endometrial sampling: the new gold standard in the management of abnormal uterine bleeding? 57th ASRM*

Annual Meeting – Orlando, Florida, October 20-25, 2001. Fertil Steril. 2001 Sep; Suppl: S189, P-229.

48. *Leone FP, Lanzani C, Ferrazzi E. Use of strict sonohysterographic methods for preoperative assessment of submucous myomas. Fertil Steril. 2003 Apr;79(4):998-1002.*
49. *Leone FPG, Lanzani C, Ferrazzi E. OC7.04: Sonohysterography in the pre-operative assessment of submucous myomas: an update. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26: 319.*
50. *Leone FP, Carsana L, Lanzani C et al. Sonohysterographic endometrial sampling and hysteroscopic endometrial biopsy: a comparative study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Apr;29(4):443-8.*
51. *Leone FPG, Bignardi T, Marciante M et al. Sonohysterography in the pre-operative assessment of submucous myomas grading: considerations on three-dimensional methodology. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29: 717-9.*
52. *Leone FP, Marciante C, Crepaldi A et al. Endometrial hyperplasia at 3D transvaginal sonography by VCI analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 513-4.*
53. *Leone FP, Ferrazzi E. 3 simple diagnostic criteria (color of the cut tissue, vascularization, and sensitive innervation). J Minim Invasive Gynecol. 2008 Jan-Feb;15(1):123-5; author reply 125-6.*
54. *Leone FP, Timmerman D, Bourne T et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jan;35(1):10312.*
55. *Litta P. et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. Maturitas. 2005 Feb 14;50(2):117-23.*
56. *Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:1-11.*
57. *O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E et al. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. Am J Obstet Gynecol. 1998 May;178(5):956-61.*
58. *Omodei U, Ferrazzi E, Ramazzotto F et al. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasound during hormone therapy: a prospective multricenter study. Fertil Ster-*

il 2004;81:1632-7.

59. *Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Ultrasound assessment of endometrial morphology and vascularity to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness → or = 4.5 mm. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30:332-40.*
60. *Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Two-and three-dimensional saline contrast sonohysterography: interobserver agreement, agreement with hysteroscopy and diagnosis of endometrial malignancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33:574-82.*
61. *Opolskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L et al. Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010 Jan;35(1):94-102.*
62. *Osmers R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? Lancet. 1990 Jun 30;335(8705):1569-71.*
63. *Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. J Clin Ultrasound. 1993; 21: 87-95.*
64. *Salim R, Jurkovic D. Assessing congenital uterine anomalies: the role of three-dimensional ultrasonography. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004 Feb;18(1):29-36.*
65. *Salim R, Lee C, Davies A et al. A comparative study of threedimensional saline infusion sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the classification of submucous fibroids. Hum Reprod. 2005 Jan;20(1):253-7.*
66. *Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol. 2000 Mar;13(3):295-308.*
67. *Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. JAMA 1998 Nov 4;280(17):1510-7.*
68. *Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. Obstet Gynecol 2002; 99(4):663-70*
69. *Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML et al. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Aug;22(2):166-71.*

70. *Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Domali E et al. A thin and regular endometrium on ultrasound is very unlikely in patients with endometrial malignancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;29:674-9.*
71. *Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstet Gynecol 1993;82: 736–40.*
72. *Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR et al. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1327–34.*

CAPITOLO 2

L'EVOLUZIONE DELLO STRUMENTARIO ISTEROSCOPICO

L'isteroscopia è una procedura che utilizza uno strumento endoscopico che trasmette luce, chiamato "isteroscopio", inserito, attraverso la cervice, nella cavità uterina, precedentemente distesa da un mezzo di distensione liquido o gassoso, allo scopo di diagnosticare e, dove possibile, trattare le patologie endocavitarie eventualmente riscontrate.
Storicamente l'isteroscopia viene divisa in due tempi ben distinti: un primo tempo puramente diagnostico, prevalentemente in ambiente ambulatoriale, ed un successivo tempo chirurgico in sala operatoria in anestesia generale. Nel corso degli anni è stata proprio l'evoluzione tecnologica dello strumentario a disposizione dell'operatore a consentire la nascita di una "terza via", vale a dire l'unione della diagnostica all'operatività in un singolo momento clinico, che viene definito "*See and Treat*". In questa prospettiva, qualora venga diagnosticata una patologia endocavitaria trattabile in regime ambulatoriale, è possibile procedere alla rimozione immediatamente, senza rimandare la paziente ad un secondo intervento chirurgico.
Come trattato nei capitoli successivi, esistono diversi limiti alle indicazioni e alla fattibilità di tale approccio. In questo capitolo ci si sofferma sulla strumentazione e sulle implicazioni cliniche. È palese che la qualità della visione rappresenta il prerequisito essenziale sia per una corretta diagnosi che per un successivo adeguato ed efficace trattamento. Da un punto di vista della dotazione tecnologica necessaria, i cinque elementi cardine per una visione ottimale sono i seguenti:

- monitor
- endocamera
- sorgente luminosa
- cavo luce
- ottica

Per una visione ottimale

Nella moderna isteroscopia l'occhio umano è stato completamente sostituito dall'endocamera (Fig. 1). Oggi sono disponibili numerosi tipi di endocamera che si differenziano per una o più delle tre caratteristiche principali:

- sensibilità
- definizione
- risoluzione.

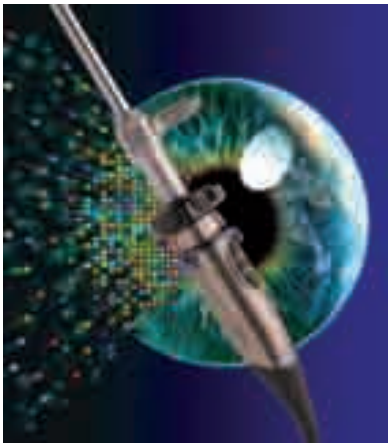


Fig. 1 Endocamera

La definizione dell'immagine è proporzionale al numero degli elementi dell'immagine, chiamati *pixels*, che costituiscono il chip. Il chip è un microprocessore anche chiamato Dispositivo responsabile dell'accoppiamento (CCD), in quanto deputato alla conversione dell'immagine reale in segnale elettrico. L'immagine catturata dall'endocamera viene scomposta nei tre colori principali: rosso, verde e blu, che possono essere poi inviati ad un unico o a 3 differenti chips, uno per ciascun colore. Ovviamente, maggiore è il numero dei chips, migliore è l'accuratezza cromatica dell'immagine (Fig. 2).



Fig. 2 Ccd e scomposizione luce green/red/blue

Nel 1960 Karl Storz intuì che era possibile trasmettere la luce da una fonte luminosa esterna al corpo umano, mediante un cavo luminoso ed attraverso un endoscopio fino al sito da esaminare. Questa scoperta segna formalmente la nascita dell'"endoscopia a luce fredda".
Negli ultimi 40 anni sono stati prodotti e commercializzati numerosi tipi di sorgenti luminose, caratterizzati da una potenza sempre maggiore, al fine di consentire una visione il più possibile nitida all'interno della cavità uterina, che, in virtù della predominanza del colore rosso, è intrinsecamente dotata di una elevata capacità di assorbimento luminoso (Fig. 3).



Fig. 3 Sorgente luminosa

Lampade alogene: 3400°K La luce è gialla e la lampada cala di rendimento con il tempo
Lampade ai vapori di metallo: 5200°K La lampada emette una luce più bianca ma cala di rendimento con il tempo
Lampade allo xenon: 6500°K Attualmente sono le migliori sul mercato per "realtà" cromatica. La luce mantiene la medesima intensità per 500 ore

Fig. 4 Caratteristiche delle diverse sorgenti luminose

Attualmente le sorgenti luminose allo xenon vengono preferite a quelle alogene per diverse ragioni (Fig. 4):

- perché producono una luce di intensità due volte maggiore rispetto alle sorgenti alogene
- perché emettono una luce bianca, ideale per l'endoscopia
- perché l'intensità della luce resta costante fino all'esaurimento della lampada
- perché hanno una durata maggiore (circa 500 ore di lavoro)
- perché hanno una temperatura di colore più adeguata alla realtà (5000-6400° K) che risulta in una resa cromatica a colori reali

Una sorgente luminosa allo xenon da 175 watt fornisce una profondità di campo visivo sufficiente per l'esecuzione di una adeguata isteroscopia operativa ambulatoriale. Una sorgente luminosa da 300 watt è invece raccomandata in caso di registrazione video.

La trasmissione della luce fredda dalla sorgente luminosa all'endoscopio può avvenire attraverso due tipi di cavo. La trasmissione della luce attraverso un cavo a fibre ottiche dipende dal fenomeno della riflessione interna totale. Sia che la fibra sia diritta o curva, la luce che entra da una estremità la attraversa seguendo un percorso a zig-zag, riflettendosi ripetutamente all'interno della superficie della fibra stessa, per poi emergerne dall'estremità opposta con il medesimo angolo di incidenza che aveva al suo ingresso. Purtroppo le fibre ottiche sono piuttosto vulnerabili: un loro danneggiamento o rottura, indotto da un piegamento forzato, ne ridurrà immediatamente l'intensità della luce trasmessa (Figg. 5, 6, 7). I cavi a cristalli liquidi sono costituiti da un



Fig. 5 Cavi con fibre dritte e curve



Fig. 6 Cavo accuratamente ripiegato



Fig. 7 Fibre ottiche

mezzo liquido, di solito sali colesterinici. Questi cavi, a parità di sorgente luminosa, trasmettono una maggiore intensità di luce rispetto ai cavi a fibre ottiche. A dispetto di una elevata rigidità, che può spesso ostacolare la procedura endoscopica, essi si caratterizzano tuttavia per una maggiore durata.

L'evoluzione degli isteroscopi ambulatoriali

Fondamentalmente, l'isteroscopio consta di un' ottica che veicola la luce all'oggetto che si vuole guardare e di qui, in senso inverso, di nuovo fino alla telecamera. Nella sua forma più semplice, l'ottica si inserisce in una camicia attraverso cui introdurre un mezzo di distensione nella cavità uterina per la visione panoramica.
L'elemento chiave nella scelta di un valido isteroscopio risiede nella presenza di flusso continuo, vale a dire di canali di *inflow* e *outflow* e di un canale operativo. La presenza di un canale operativo dove introdurre strumenti meccanici o elettrodi bipolari da 5 French consente infatti la possibilità di effettuare diagnostica ed operatività nello stesso momento (*See and Treat*).
Per questo motivo gli isteroscopi flessibili, notevolmente diffusi nell'isteroscopia puramente diagnostica, non trovano spazio per chi intende eseguire isteroscopia "*See and Treat*" in regime ambulatoriale. La difficoltà a miniaturizzare il canale operativo degli isteroscopi flessibili limita quindi la scelta a due soli differenti tipi di isteroscopi: rigidi e semi-rigidi.
Le ottiche rigide si basano su lenti di vetro alternate a spazi di aria, costi-

tuenti assieme il sistema di trasmissione a lenti. Le componenti ottiche circostanti sono rappresentate da fasci di fibre ottiche per la trasmissione della luce fredda.

John Hopkins ha introdotto una grande innovazione modificando la forma e la lunghezza delle lenti all'interno delle ottiche: sostituendo cioè piccole lenti sferiche con più lunghe lenti cilindriche. Questa modifica ha determinato un' inversione del rapporto tra spazi d'aria e lenti, a favore delle lenti, capace di garantire minori aberrazioni ottiche, maggiore brillantezza e definizione dell'immagine. Tutti i moderni isteroscopi rigidi sono basati su sistemi ottici Hopkins (Fig. 8).



Fig. 8 Sistema ottico Hopkins (sotto)

Dalle ottiche di prima generazione del 1970, caratterizzate da una scarsa qualità di visione ed un diametro di 5.5-6 mm, si è passati a quelle di seconda generazione con diametro compreso tra 4 e 2.9 mm, fino alle rivoluzionarie ottiche di 2 mm di diametro, caratterizzate da una eccellente qualità di visione. Le ottiche rigide sono disponibili con un angolo di visione di 0, 12, 30 o 70 gradi. La scelta dell'angolo di visione dipende sostanzialmente dall'operatore (Fig. 9).

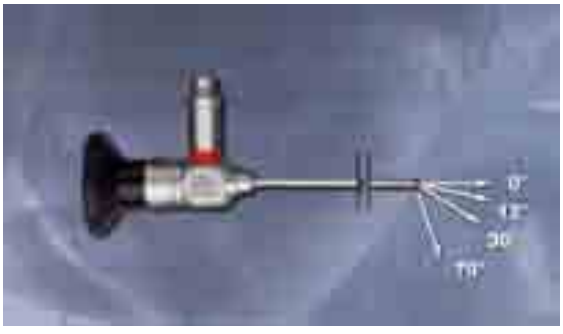


Fig. 9 Angolo di visione: corrisponde all'angolazione con cui osservo la cavità. È l'equivalente del concetto di forobliquità. Esistono ottiche con angolazioni visive da 0°, 12°, 30°, 70°

Per gli operatori meno esperti, l'ottica a 0 gradi è molto più semplice da usare perché l'orientamento è simile a quello della visione normale. La visione attraverso le ottiche foro-oblique (tipica di tutti i moderni isteroscopi basati sul sistema Hopkins), una volta posizionata la punta dell'ottica a 1-1.5 cm dal fondo dell'utero, permette una rapida e facile visualizzazione di tutte le pareti uterine, dei recessi cornuali e degli osti tubarici, semplicemente ruotando l'ottica delicatamente sul suo asse verso destra e verso sinistra.
Al contrario, la stessa visione con un'ottica a 0 gradi è possibile solo angolando l'intero strumento a destra o a sinistra mediante movimenti di lateralità che determinano però un maggiore stiramento delle fibre muscolari della cervice, e quindi un maggiore disagio per la paziente.
Nei primi anni Novanta, parallelamente allo sviluppo degli isteroscopi rigidi, i miglioramenti della tecnologia a fibre ottiche hanno permesso la realizzazione di isteroscopi flessibili con angolo di visione di 0 gradi, caratterizzati da un diametro più piccolo e dunque da una minore invasività rispetto a quelli rigidi.
All'inizio, la diffusione su larga scala di questi isteroscopi è stata tuttavia ostacolata dalla scarsa qualità dell'immagine (la cosiddetta "visione ad alveare"), dai costi e dal numero elevato di problematiche inerenti la loro forma, utilizzo e manutenzione. Benché i recenti avanzamenti tecnologici abbiano reso possibile il raggiungimento di una qualità dell'immagine quasi sovrapponibile a quella di un isteroscopio rigido, gli isteroscopi flessibili sono oggi raramente utilizzati per eseguire procedure operative ambulatoriali.
La miniaturizzazione delle ottiche sia rigide che flessibili ha rappresentato una tappa fondamentale, per almeno due ordini di motivi.
Anzitutto perché ha significativamente migliorato la compliance delle pazienti durante la procedura: una riduzione di 1-2 mm del diametro dell'ottica e di conseguenza delle dimensioni totali dell'isteroscopio, si è tradotta in una riduzione dell'area di sezione dello strumento di circa il 50-75%. Ciò ha reso l'introduzione dello strumento nel canale cervicale e nella cavità uterina più facile e meno dolorosa rispetto ai convenzionali isteroscopi con diametro maggiore. Questa tendenza a sviluppare strumenti sempre più piccoli ha contribuito in maniera sostanziale all'affermarsi dell'isteroscopia come procedura ambulatoriale.
In secondo luogo, la miniaturizzazione delle ottiche ha reso possibile non solo

la produzione di camicie diagnostiche dal diametro ridotto, ma anche di camicie operative con un diametro uguale o inferiore a 5 mm, cioè al diametro degli isteroscopi puramente diagnostici di prima generazione, che includessero anche un canale operativo ed un sistema di irrigazione a flusso continuo. La possibilità di ottenere una visualizzazione diretta della cavità uterina e di eseguire contestualmente una operatività più o meno spinta, a seconda delle capacità dell'operatore, rappresenta il principio ispiratore della filosofia *"See and Treat"*, anche detta "Isteroscopia operativa ambulatoriale".
Uno degli isteroscopi rigidi più comunemente utilizzati è l'*Isteroscopio operativo ambulatoriale a flusso continuo "misura 5"* prodotto dalla Karl Storz Endoscopy, costituito da un'ottica a lenti di 2.9 mm con una visione foro-obliqua di 30 gradi e un diametro totale corrispondente a 5 mm.
Recentemente, ne è stata prodotta una versione più piccola costituita da una rivoluzionaria ottica a lenti di 2 mm che riduce il diametro totale dell'isteroscopio a 4 mm (Fig. 10).
Entrambi gli strumenti presentano due camicie (una per l'irrigazione e l'altra per l'aspirazione, che creano un sistema a flusso continuo per il lavaggio della cavità uterina), un canale operativo di 5 French (approssimativamente di 1.6 mm) ed un profilo ovale ideale per l'inserimento atraumatico nella cervice.



Fig. 10 Isteroscopi operativi a flusso continuo Karl Storz

Infatti, l'orifizio uterino interno è di norma ovale, con un maggiore asse trasversale del diametro medio di circa 4-5 mm; inoltre, il 60% delle fibre nervose sensitive è localizzata su di esso. Quindi, se si tenta di introdurre al suo interno un isteroscopio con profilo circolare del diametro di 5 mm, sarà necessario modificare la disposizione spaziale delle fibre muscolari, inducendo dunque inevitabilmente lo stiramento di alcune di esse e la stimolazione delle fibre nervose sensitive che, in ultima analisi, provocherà dolore alla paziente. Questi due isteroscopi si adattano invece perfettamente all'anatomia del canale cervicale; così una semplice rotazione di 90 gradi dello strumento sull'endocamera sarà sufficiente ad allineare il suo maggiore asse con l'asse trasversale dell'orifizio uterino interno.
La più recente evoluzione di questo sistema è rappresentata da un nuovo isteroscopio "integrato" detto S.E.T.H.S. (Storz Enhanced Technology Hysteroscopic System). Questo sistema innovativo offre rivoluzionari benefici in termini di maneggevolezza e resistenza rispetto ai modelli procedenti. L'ergonomicità di questo nuovo strumento è dovuta al fatto che esso consiste di un sistema mono-blocco, rapido da assemblare, in cui sono posizionati nella parte inferiore entrambi i canali di *inflow* e *outflow* (Fig. 11).

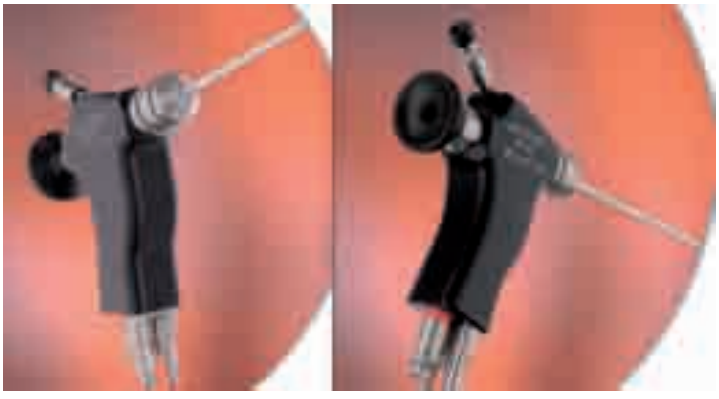


Fig. 11 Isteroscopio "integrato" S.E.T.H.S. Karl Storz

Recentemente, i miglioramenti ottenuti nel campo della tecnologia a fibre ottiche hanno permesso la realizzazione di un rivoluzionario mini-isteroscopio semi-rigido di 3.2 mm chiamato *Versascope*, prodotto dalla Ethicon Women's Health and Urology.

Si tratta di un'ottica a fibre di 1.9 mm di diametro con angolo di visione di 0 gradi (che diventa di 10 gradi una volta inserita nella camicia) e singola camicia esterna monouso con canale di irrigazione e di aspirazione. Questa camicia è dotata di un ulteriore canale di plastica espandibile: quando la cannula di aspirazione è inserita al suo interno, si realizza un circuito a flusso continuo del mezzo di distensione. Inoltre, attraverso questo stesso canale, possono essere inseriti strumenti meccanici semirigidi da 7 French o elettrodi bipolari da 5 French, che permettono l'immediata conversione di una procedura diagnostica in una operativa (Figg. 12, 13, 14).

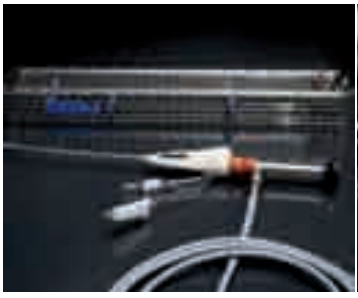


Fig. 12 Sistema Versascope



Fig. 13 Visione dell'ottica Versascope con elettrodo bipolare nel canale operativo



Fig. 14 Set di strumenti 7 French compatibili col sistema Versascope

I vantaggi principali di questo isteroscopio risiedono nella sua atraumaticità, nella estrema facilità di utilizzo e nella possibilità di adoperare più robusti strumenti meccanici da 7 French.
La qualità di visione del sistema Versascope è stata di recente migliorata con l'introduzione di una nuova mini-ottica Alphascope; essendo un sistema a fibra, l'immagine non può ancora competere in termini di qualità con la visione ottenibile con un isteroscopio basato su di un'ottica a lenti. Tuttavia, dal momento che il canale di aspirazione (e non quello di irrigazione!) costituisce il canale operativo, ciò permette di mantenere la stessa qualità dell'immagine durante l'intera procedura, anche quando si inseriscono gli strumenti operativi.

La gestione del mezzo di distensione

La mucosa endometriale ha la tendenza a sanguinare al contatto; una di-

stensione della cavità uterina è pertanto necessaria all'esame visivo endocavitario. Non vi è stato forse mai argomento maggiormente dibattuto in letteratura di quale sia il miglior mezzo di distensione per l'isteroscopia ambulatoriale.
Sebbene l'anidride carbonica sia generalmente ben tollerata e non alteri in alcun modo la visione intrauterina, attualmente le evidenze disponibili suggeriscono che la distensione uterina con soluzione salina debba essere preferita in regime ambulatoriale, specie in caso di procedure operative. Infatti, oltre ad una migliore tollerabilità e ai costi ridotti, l'utilizzo del mezzo liquido di distensione offre la possibilità, di rimuovere dalla cavità durante la procedura, il sangue, i coaguli ed i detriti, nonchè di usare strumenti bipolari.
La soluzione salina può essere erogata a pressione atmosferica (mediante 2 sacche da 3 o 5 litri connesse attraverso un set urologico a "Y" e posizionate un metro e cinquanta centimetri sopra la paziente) o mediante pressione generata da uno spremi-sacca.
Comunque, laddove si voglia mantenere un campo di visione chiaro ed una distensione uterina costante ed ottimale, è sempre raccomandato l'utilizzo di un dispositivo elettronicamente controllato di irrigazione ed aspirazione.
Il dispositivo Endomat sviluppato da Jacques Hamou e prodotto da Karl Storz Endoscopy è particolarmente adatto per l'isteroscopia operativa ambulatoriale. I diversi parametri (flusso, pressione, aspirazione) vengono settati sul dispositivo in modo da ottenere una pressione media intrauterina costante di 30-40 mmHg. Questi valori, più bassi dei 70 mmHg presenti all'interno delle tube, prevengono il passaggio del mezzo di distensione all'interno della cavità peritoneale, scongiurando così sia il rischio di reazione vagale che di dolore della paziente (Fig. 15).



Fig. 15 Dispositivo Endomat di Hamou (Karl Storz)

Un altro utile dispositivo per il controllo della pressione endo-uterina è l'HysteroFlow, sviluppato e prodotto dalla Olympus. La pompa elettronica è infatti

provvista di un software "intelligente" che misura automaticamente le variazioni di pressione endo-cavitarie, nonchè di un sistema sonoro di allarme in caso di sospetta perforazione uterina (perdita di liquidi maggiore di 300 ml in 1 minuto). I principali parametri di controllo della pressione uterina (flusso in entrata, flusso in uscita, bilancio idrico) sono settati e visualizzati facilmente su un ampio display (Fig. 16).



Fig. 16 Dispositivo HysteroFlow

Il controllo accurato della pressione endocavitaria e del bilancio dei fluidi, in un contesto di sala operatoria, è di importanza ancora maggiore rispetto all'ambiente ambulatoriale, dal momento che esso permette di ridurre al minimo il rischio di sindrome da intravasazione.

Il *"DOLPHIN® Fluid Management System"* (Olympus) per l'isteroscopia è stato ideato dal Dott. Stephen L. Corson. Tale sistema è stato sviluppato per fornire un appropriato management dei gradienti di flusso e pressione, semplice e accurato al tempo stesso, allo scopo di migliorare la sicurezza della paziente nonchè sgravare il chirurgo del compito, spesso indaginoso ed eseguito in modo impreciso, di computare manualmente il bilancio idrico. Un sistema di allarme avverte il chirurgo in caso di eccessiva pressione endo-uterina, in caso in cui l'assorbimento di fluidi superi 1 L, o anche semplicemente quando è necessario sostituire la sacca (Fig. 17).



Fig. 17 Dispositivo Dolphin®

Anche utilizzando una pompa elettronica e un mezzo liquido di distensione, è comunque molto difficile ottenere una chiara visione intrauterina, senza l'impiego di un isteroscopio con un sistema a flusso continuo.

Adoperando un isteroscopio privo di sistema a flusso continuo le difficoltà si presentano laddove il canale cervicale e l'orifizio uterino interno abbiano dimensioni uguali o inferiori a quelle dell'isteroscopio. In questa situazione, in-

fatti, il liquido, non potendo fuoriuscire dal canale cervicale né passare attraverso le tube in addome, defluisce e ristagna nella cavità uterina. La visione diviene dunque sempre più scarsa a causa della presenza nella cavità uterina di particelle fluttuanti di mucosa endometriale. In questi casi molti endoscopisti provano erroneamente a risolvere il problema, aumentando il flusso e quindi la pressione endocavitaria. Dal momento che il liquido ad alta pressione non può defluire all'esterno del canale cervicale, esso viene infatti spinto a passare attraverso le tube, causando dolore alla paziente

Dalla diagnosi all'operatività in ambiente ambulatoriale

Con riferimento all'isteroscopia operativa in ambiente ambulatoriale, gli strumenti meccanici sono stati per lungo tempo l'unico supporto per la rimozione di patologie endo cavitarie. Questi strumenti, disponibili in due differenti dimensioni di 5 e 7 French, rendono possibile l'esecuzione di biopsie mirate, la rimozione di polipi o dispositivi intrauterini ritenuti e la lisi di aderenze o setti. A tal proposito è importante ricordare che l'innervazione sensitiva dell'utero inizia dal miometrio, mentre l'endometrio e qualunque altro tessuto fibroso non sono sensibili, e quindi lavorando su di essi non si genera dolore.
Nel 1997 è stato introdotto sul mercato un versatile sistema elettrochirurgico dedicato per l'isteroscopia chiamato Versapoint, commercializzato da Ethicon Women's Health & Urology. Esso consiste di un generatore bipolare ad alta frequenza e di elettrodi bipolari co-assiali di 5 French (Figg. 18, 19).



Fig. 18 Il generatore bipolare Versapoint con i tre elettrodi bipolari 5 French



Fig. 19 I tre elettrodi bipolari da 5 French del sistema Versapoint. Da sinistra l'elltrodi Twizzle, l'elettrodo Spring e l'elettrodo Ball.

Il generatore è caratterizzato da diverse modalità di erogazione della corrente: "vaporizzazione" che simula un effetto di taglio, "mista" e "dessicazione" ovvero coagulazione.
Gli elettrodi Versapoint si caratterizzano per un rivoluzionario design in quanto l'elettrodo attivo e quello di ritorno sono posizionati "in linea", con un inserto isolante di ceramica che li separa.
Durante l'attivazione della modalità vaporizzatrice, quando l'elettrodo viene attivato in una soluzione conduttrice come quella salina, si genera una sacca di vapore ad alta impedenza che circonda e isola l'elettrodo attivo, prevenendo il completamento del circuito finché non si realizza il contatto con il tessuto. Una volta realizzatosi il contatto, il circuito viene completato ed il tessuto compreso tra l'elettrodo attivo e quello di ritorno viene vaporizzato.
La modalità di dessicazione disidrata le cellule e determina emostasi. Durante la dessicazione, non si forma alcuna sacca di vapore e il tessuto entra a far parte del circuito di ritorno.
Comunque, i vantaggi della tecnologia bipolare rispetto a quella monopolare sono oramai ben riconosciuti in campo medico. In particolare, in ambito isteroscopico, questi sono rappresentati dalla possibilità di utilizzare la soluzione salina e dalla sensibile riduzione della dispersione di energia al tessuto circostante durane la sua attivazione.
Sebbene il Versapoint abbia un meccanismo d'azione affatto simile a quello di un dispositivo monopolare, esso conserva tutti i vantaggi relativi alla sicurezza dell'elettrochirurgia bipolare in soluzione salina.
Tre tipi di elettrodi bipolari flessibili sono a disposizione del ginecologo: il Twizzle, specificamente usato per la vaporizzazione precisa e controllata, lo Spring, usato per la vaporizzazione diffusa del tessuto ed il Ball, usato per coagulare i tessuti.
In particolare l'elettrodo Twizzle è preferibile perché più preciso e caratterizzato da un effetto taglio "*simile ad un ago*", e permette di lavorare più vicino al miometrio con una minore potenza di settaggio e di conseguenza un ridotto disagio per la paziente.
Una volta che l'elettrodo Twizzle è stato connesso, il generatore si setta automaticamente su alcuni valori preimpostati: VC1 e 100 Watt. Comunque, in accordo con la letteratura internazionale e la nostra esperienza clinica, noi

crediamo che lavorando ai livelli più bassi della modalità vaporizzatrice, dimezzando la potenza a 50 Watt ed attivando il circuito in maniera pulsata, sia possibile produrre una minima dissezione del tessuto (simulante un taglio preciso), generando una minima quantità di bolle e garantendo una aumentata compliance della paziente.
Un ulteriore vantaggio del sistema *Versapoint* consiste nella possibilità di connettere il generatore elettrochirurgico anche ad anse diatermiche ed elettrodi vaporizzanti monouso per la chirurgia resettoscopica in sala operatoria.

La chirurgia resettoscopica in sala operatoria

Come già accennato, storicamente il momento operativo dell'isteroscopia era riservato ad un contesto di sala operatoria, in anestesia generale. Lo strumento che rendeva possibile la rimozione di patologie intra uterine era, e rimane in molte circostanze, il resettore.
L'applicazione della resettoscopia è stata resa possibile dall'impiego della corrente elettrica, tradizionalmente monopolare. L'uso della corrente elettrica monopolare richiede l'utilizzo di mezzi di distensione non conduttivi quali sorbitolo al 5% o glicina al 1.5%.
Successivamente all'introduzione del sistema bipolare *Versapoint*, nel 2000 la *Ethicon Women's Health & Urology* ha lanciato in commercio il primo resettore bipolare, al quale sono associati due elettrodi: un ansa diatermica da 2,5 mm e un elettrodo a 0° gradi vaporizzante (Fig. 20).
Un recente studio randomizzato ha dimostrato la maggiore sicurezza della corrente bipolare in chirurgia resettoscopica. Non solo il bipolare evita che il corpo della paziente sia parte del circuito elettrico (che si chiude all'interno delle anse dell'elettrodo), ma la soluzione salina come mezzo di distensione riduce il rischio di sindrome da intravasazione.



Fig. 20 L'ansa bipolare del resettore bipolare Versapoint, il primo bipolare introdotto in commercio nel 2000.

Nonostante le ridotte dimensioni dell'ansa rispetto alle storiche anse monopolari da 5 o 6 mm, il nuovo resettore bipolare ha rapidamente trovato una stabile collocazione sul mercato grazie alla citata sicurezza e alla possibilità di sfruttare le caratteristiche di robustezza dell'ansa per effettuare l'enucleazione "a freddo" del mioma, in caso di miomectomia resettoscopica. Gli indubbi vantaggi di questa tecnologia hanno successivamente indotto altre aziende a sviluppare e commercializzare sistemi per elettrochirurgia resettoscopica bipolare (Tab. 1).

Ditta	Diametro esterno	Ottica	Monopolare	Bipolare
Ethicon Women's Health	27 French	12° - 30°	NO	SI
Karl Storz	26 French	0°-12°-30°	SI	SI
Olympus	26 French	0°-12°	SI	SI
Richard Wolf	27 French	30°	SI	SI

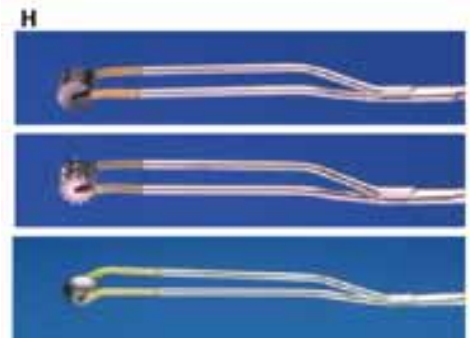
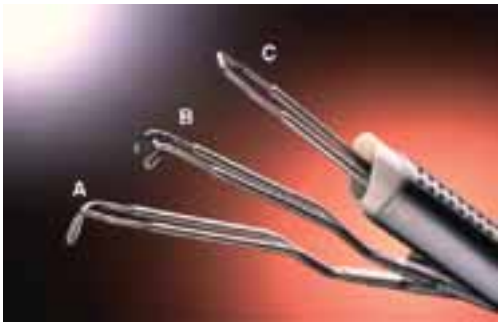
Tab. 1 - Principali caratteristiche dei resettori bipolari in commercio

A vantaggio della resettoscopia monopolare rimane solo la più ampia gamma di strumenti a disposizione rispetto al bipolare. In ambiente resettoscopico monopolare sono infatti disponibili anse di varie forme, misure e angolazioni (inclusa quella equatoriale), nonché anse a freddo. La tabella 2 riepiloga le principali anse disponibili sul mercato.

La recente introduzione del mini resettore da 16 French sembra essere una proposta interessante, qualora fosse possibile utilizzarlo anche in modalità bipolare e soprattutto in ambiente ambulatoriale con approccio vaginoscopico e senza anestesia. In sala operatoria invece i tradizionali resettori bipolari sembrano ancora da preferire.

Al fine di fornire una panoramica completa, è opportuno menzionare anche il morcellatore uterino di recente introduzione. È disponibile in due tipologie, una per polipi con morcellazione distale dalla punta e una per miomi, con morcellazione laterale. Attualmente questa tecnologia non sembra aver trovato spazio nella pratica chirurgica corrente, principalmente per l'impossibilità di usarlo anche in ambiente ambulatoriale e per l'assenza di diatermia, in quanto in entrambi i casi la morcellazione avviene esclusivamente per via meccanica.

Tipologia	Descrizione
	Ansa tagliente a U con angolazione a 30° per resettore monopolare
	Ansa tagliente con angolazione a 45° e braccio di protezione per resettore monopolare
	Ansa equatoriale da 5 mm per resettore monopolare Karl Storz
	Ansa equatoriale da 3 mm per resettore monopolare Karl Storz
	Ansa tagliente a U con angolazione a 90° per resettore bipolare Karl Storz
	Ansa tagliente a U con angolazione a 90° ed elettrodo vaporizzatore a 0° entrambi per resettore bipolare Ethicon Women's Health & Urology
	Elettrodo di Collin, lama tagliente indicata per metroplastiche

Tipologia	Descrizione
	Set di elettrodi monopolari per vaporizzazione e ablazione endometriale: a cilindro liscio a cilindrico dentato a sfera
	Set di elettrodi meccanici di Mazzon per miomectomia "a freddo": A elettordo a punta B elettrodo dentato C lama tagliente rettangolare

Tab. 2 - Anse e strumentario per chirurgia resettoscopica.

Bibliografia

1. *Berg A, Sandvik L, Langebrekke A et al. A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRis, Versapoint) using saline, in hysteroscopic surgery. Fertility and Sterility 2009 Apr; 91(4):1273-8.*
2. *Garuti G, Luerti M. Hysteroscopic bipolar surgery: a valuable progress or a technique under investigation? Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2009 Aug; 21(4):329-34.*
3. *Di Spiezio Sardo A, Mazzon I, Bramante S et al. "Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques." Hum Reprod Update. 2008 Mar-Apr;14(2):101-19.*
4. *Bettocchi S et al "Advanced operative hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. Bipolar electrode". Human Reproduction Vol. 17 No. 9 pp. 235-2438, 2002*
5. *Vleugels MPH "Normal saline field bipolar electrosurgery in hysteroscopy: report of the first 163 cases" Gynaecological Endoscopy 10. 349-353 2001*
6. *Guida M, Pellicano M, Zullo F et al. "Outpatient operative hysteroscopy with bipolar electrode: a prospective multicentre randomized study between local anaesthesia and conscious sedation." Hum Reprod. 2003 Apr;18(4):840-3.*
7. *Guida M, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, et al.. Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled study. Hum Reprod. 2006 Jul 22.*
8. *Bettocchi S, Di Spiezio Sardo A, Ceci O et al. "A new hysteroscopic technique for the preparation of partially intramural myomas in office setting (OPPIuM technique): A pilot study." J Minim Invasive Gynecol. 2009 Nov-Dec;16(6):748-54.*
9. *Farrugia M et al "Recent advances in electrosurgery – VERSAPOINT® - technology" – Reviews in Gynaecological Practice Volume 1 (1) Spring 2001*
10. *Farrugia M, McMillan L "VersapointTM in the treatment of focal intra-uterine pathology in an outpatient clinic setting" Références en Gynécologie Obstétrique 7: 169-173 2000*
11. *Marsh F Rogerson L Duffy S "A randomised controlled trial comparing outpatient versus daycase endometrial polypectomy". BJOG 2006*
12. *Litta P et al "Outpatient operative polypectomy using a 5 mm hysteroscope without anaesthesia and/or analgesia: Advantages and limits" European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 139 (2008) 210–214*
13. *Clark TJ "Hysteroscopic treatment of symptomatic submucous fibroids using a*

bipolar intrauterine system: a feasibility study" European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 100 (2002) 237–242

14. *Varma R et al "Hysteroscopic myomectomy for menorrhagia using VersascopeTM bipolar system: Efficacy and prognostic factors at a minimum of one year follow up" European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 142 (2009) 154–159*
15. *Loffer FD "Preliminary experience with the Versapoint Bipolar Resectoscope. Using a vaporizing electrode in a saline distension medium" J Am Assoc Gynecol Laparosc 7(4):498–502, 2000*
16. *Makris N et al "Role of bipolar resectoscope in subfertile women with submucous myomas and menstrual disorders" J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 33, No. 6: 849–854, December 2007*
17. *Mencaglia L, Lugo E, Consigli S et al."Bipolar resectoscope: the future perspective of hysteroscopic surgery" Gynecol Surg (2009) 6:15–20*
18. *Papalampros P, Gambadauro P, Papadopoulos N et al. "The mini-resectoscope: a new instrument for office hysteroscopic surgery." Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(2):227-30.*

CAPITOLO 3

INDICAZIONI ATTUALI ALL'ISTEROSCOPIA DIAGNOSTICA

L'isteroscopia è considerata l'indiscusso "gold standard" per lo studio della cavità uterina. Questo anche alla luce della evoluzione tecnologica degli ultimi anni, che ha portato ad utilizzare strumenti miniaturizzati e mini-invasivi, che consentono un'agevole esecuzione dell'esame con minimo disagio per la paziente. L'evoluzione tecnologica ha riguardato anche altri settori della diagnostica per immagini quali, per esempio, la diagnostica ecografica. Attraverso il completamento dell'ecografia tradizionale con Sonoisterografia o con Ecografia 3-D, è talora possibile avere una diagnosi attendibile della patologia endouterina, evitando il ricorso all'esame isteroscopico.
E' il caso ad esempio della diagnosi di polipi endometriali e miomi sottomucosi, in cui l'esame ecografico transvaginale tradizionale, completato nello stesso tempo diagnostico dalla sonoisterografia, può rendere superflua la successiva isteroscopia diagnostica. Riguardo allo studio delle malformazioni uterine, l'ecografia tridimensionale consente di avere immagini assai accurate dei dismorfismi uterini, ricalcando in maniera molto fedele l'anatomia dell'organo a confronto con il semplice sdoppiamento degli echi endometriali, rilevabile all'esame ecografico trans vaginale bidimensionale.
Lo spettro delle indicazioni all'isteroscopia diagnostica si è ampliato peraltro nel corso del tempo e quindi alle tradizionali indicazioni per la quali l'isteroscopia diagnostica è stata concepita (sanguinamenti uterini anomali e sterilità), se ne sono affiancate molte altre che ora vedremo nel dettaglio.
Sanguinamenti uterini anomali. Il sanguinamento uterino anomalo (menorragia o metrorragia) costituisce l'indicazione principale all'esecuzione dell'isteroscopia, sia in età fertile che, soprattutto, in postmenopausa, quando è maggiore l'incidenza della patologia neoplastica e preneoplastica.
Parimenti, deve essere considerata indicazione all'isteroscopia il sanguinamento uterino che compare durante terapia ormonale sostitutiva (HRT) in maniera non prevista dallo schema terapeutico adottato.
Angioni ha valutato la sensibilità e specificità della isteroscopia associata a biopsia endometriale con la biopsia endometriale da sola (curette di Novak), nella diagnosi di lesioni intrauterine benigne, in donne in postmenopausa affette da sanguinamento anomalo. La biopsia endometriale mostra una sensibilità dell'11%, una specificità del 93% ed una accuratezza del 59% nella diagnosi di polipi endometriali; per i miomi sottomucosi una sensibilità del

13%, specificità del 100% ed accuratezza del 98%. Infine valori del 25%, 92% e 80% rispettivamente nella diagnosi di iperplasia endometriale di basso grado. Per contro, l'isteroscopia diagnostica mostra una sensibilità del 100%, specificità del 97% ed accuratezza del 91% nella diagnosi di polipi endometriali; sensibilità del 100%, specificità del 98% ed accuratezza del 99% nella diagnosi di miomi sottomucosi. Il coefficiente di concordanza kappa è di 0.12 per la biopsia cieca, quindi molto basso, e di 0.82 per l'isteroscopia, corrispondendo in questo caso ad un accordo quasi perfetto con la diagnosi istopatologica finale.

Sterilità femminile. E' la seconda importante indicazione all'isteroscopia diagnostica. I dati in letteratura riportano un'incidenza assai elevata di reperti isteroscopici anomali in pazienti infertili (34-62%) Pertanto, la valutazione preventiva della cavità uterina dovrebbe essere eseguita di routine durante il work-up della paziente infertile.

Diversi studi in letteratura hanno dimostrato negli anni passati la bassa sensibilità e specificità della isterosalpingografia (ISG) nella diagnostica della patologia uterina nella paziente infertile. Citiamo tra tutti il lavoro di Wang nel quale, da un confronto tra ISG ed isteroscopia nella valutazione delle patologie endouterine in una popolazione di donne infertili, emerge che 28 pazienti su un totale di 79 con ISG normale, presentavano reperti isteroscopici patologici, con un totale di falsi negativi del 35.4%. Al contrario, nell'ambito del gruppo di 135 pazienti con ISG patologica, l'isteroscopia ha dimostrato una cavità uterina normale in 21 di esse, per un totale del 15.6% di falsi positivi per l'ISG.

L'isteroscopia è in questi casi estremamente utile per individuare malformazioni uterine correlate alla riduzione della fertilità, piccoli polipi situati in prossimità dell'ostio tubarico, sinechie dei recessi tubarici o processi flogistici che che rendono l'endometrio poco adatto all'impianto.

Un discorso a parte merita l'isteroscopia diagnostica prima di intraprendere un programma FIVET/ICSI. Per lungo tempo l'isteroscopia non è stata inserita tra le metodiche diagnostiche preventive ad un ciclo di PMA. Tuttavia, diversi lavori in letteratura ne indicano oggi la assoluta necessità.

La Sala, in un gruppo di 100 pazienti con due pregressi fallimenti alla FIVET/ICSI, riporta oltre il 20% di patologia endouterina all'esame isteroscopi-

co (setti uterini, polipi endometriali, sinechie e miomi sottomucosi), passata inosservata al precedente screening diagnostico non invasivo (ISG ed ecografia pelvica).
Dicker ha valutato la validità dell'isteroscopia diagnostica prima di PMA in relazione all'età delle pazienti: la percentuale di anomalie endouterine è risultata essere importante in entrambi i gruppi, e significativamente più elevata nel gruppo di donne >40 anni (36.1%) in confronto con il gruppo di donne più giovani (23.9%).
Ma lo studio più significativo ad alto impatto statistico è quello di Demirol, il quale ha valutato se la diagnosi ed il trattamento in isteroscopia "office" di lesioni intrauterine potesse migliorare i risultati della FIVET/ICSI in pazienti con pregressi fallimenti della tecnica. A tal fine ha arruolato 421 pazienti con storia pregressa di due o più fallimenti della PMA, suddivise in maniera prospettica randomizzata, in tre gruppi: Gruppo I (n=211), pazienti non sottoposte ad isteroscopia diagnostica; Gruppo IIa (n=154), pazienti sottoposte ad isteroscopia diagnostica con reperto isteroscopico normale; Gruppo IIb (n=56), pazienti con reperto isteroscopico di patologia endouterina, sottoposte poi ad intervento chirurgico di correzione.
Dopo un ciclo ulteriore di PMA, i dati hanno dimostrato che la percentuale di gravidanza nel Gruppo I (21.6%) era significativamente inferiore rispetto al Gruppo IIa (32.5%) ed al Gruppo IIb (30.4%).
Pertanto, la conclusione è che nelle pazienti con fallimenti della PMA, con normale ISG ed ecografia pelvica, una ulteriore valutazione della cavità uterina è necessaria per migliorare i risultati della PMA stessa.
Aborto ricorrente. La poliabortività (3 o più aborti spontanei) rappresenta oggi una delle più strette indicazioni all'esecuzione di una isteroscopia diagnostica. Numerosi sono i lavori che indicano la presenza di patologia endouterina in queste pazienti; tra i più recenti uno studio di Dendrinos, il quale, mediante isteroscopia diagnostica in un gruppo di donne affette da aborto abituale, riporta una percentuale di patologia della cavità uterina di circa il 48%.
In particolare, il 19% di queste pazienti era affetta da sinechie endouterine, l'8% da miomi sottomucosi e, soprattutto, il 17% da malformazioni uterine (utero setto ed utero bicorne).

Dopo trattamento isteroscopico di tale patologia, veniva raggiunta una percentuale del 78% di gravidanze in normale evoluzione, pertanto la conclusione degli autori è che certamente l'isteroscopia diagnostica prima, quella operativa poi, possono offrire un sussidio fondamentale nella diagnosi e nel trattamento delle pazienti con abortività abituale.
Entrando più nel dettaglio, una percentuale significativamente più alta di utero setto è stata evidenziata nelle pazienti con aborti ripetuti se confrontate con donne fertili.
Homer in una review sistematica sull'outcome riproduttivo dell'utero setto, riporta circa venti lavori della letteratura internazionale degli ultimi 20 anni, dai quali risulta che il setto uterino non trattato chirurgicamente si associa al 79% di aborti del primo e secondo trimestre, al 9% di parti pretermine e, di conseguenza, solo ad un 12% di parti a termine.
Tale percentuale scende drammaticamente dopo l'intervento di metroplastica, con un incremento assai significativo delle gravidanze a termine.
Anomalie all'esame ecografico. Rappresenta probabilmente l'indicazione più frequente all'esame isteroscopico. La diffusione enorme dell'ecografia pelvica addominale o transvaginale porta statisticamente alla individuazione di una percentuale notevole di patologie intrauterine, per la cui esatta collocazione si richiede poi nella maggior parte dei casi una valutazione isteroscopica. Molto frequente è il riscontro ecografico di un ispessimento dell'ecopattern endometriale non compatibile con la fase del ciclo mestruale ovvero con lo stato menopausale (spessore >4 mm), che spesso sottende la presenza di uno o più polipi endometriali.
Altrettanto frequente è il reperto ecografico di irregolarità e disomogeneità dell'endometrio che si accompagna ad iperplasia o a neoplasia endometriale.
Per non dimenticare poi lo sdoppiamento degli echi endometriali, suggestivo di anomalia congenita dell'utero che richiede un adeguato inquadramento nosografico.
Meno frequenti sono le indicazioni ecografiche costituite dalla raccolta fluida in cavità uterina (mucocele), echi endometriali iperiflettenti come per materiale calcifico (metaplasia ossea).
Anomalie della citologia cervicale. Il riscontro all'esame citologico cervicale di refertazioni anomale, in taluni casi, costituisce indicazione all'isterosco-

pia diagnostica. E' il caso del cosiddetto AGUS (cellule ghiandolari di significato incerto) che talora sottende la presenza di patologia endometriale o del canale cervicale, o della presenza alla citologia eso-endocervicale dei segnali di uno stimolo estrogenico inadeguato allo stato menopausale della paziente, o della presenza di macrofagi ed istiociti.

Anomalie della citologia ed istologia endometriale. L'esecuzione della citologia o istologia endometriale, talora praticata di routine nella donna in postmenopausa, può portare ad una diagnosi di iperplasia dell'endometrio, semplice e complessa, con o senza atipie.

In questi casi è d'obbligo eseguire isteroscopia diagnostica con eventuale biopsia mirata per una diagnosi più conclusiva di patologia endometriale e per il successivo monitoraggio della stessa, in caso per esempio di terapia medica.

Amenorrea secondaria. Una delle principali cause dell'amenorrea secondaria è la Sindrome di Asherman, patologia di tipo aderenziale successiva, nella maggior parte dei casi, ad interventi strumentali all'interno della cavità uterina, per raschiamento uterino dopo aborto spontaneo o nel post-partum. Meno frequente è la patogenesi infettiva della S. di Asherman, dopo processi di endometrite acuta.

In questi casi, la diagnosi è quasi esclusivamente isteroscopica, così come il trattamento.

Esistono, poi, forme molto rare di amenorrea primitiva dovuta all'assenza di endometrio, come riportato recentemente da Berker in una paziente affetta da amenorrea primitiva, nella quale, a fronte di dosaggi ormonali, laparoscopia e studio del cariotipo normali, l'isteroscopia e la biopsia mirata hanno dimostrato l'assenza congenita dell'endometrio.

Monitoraggio dell'iperplasia endometriale. L'iperplasia endometriale semplice e complessa, tipica e soprattutto atipica, necessita di continuo monitoraggio qualora non si ricorra alla terapia demolitiva. La terapia medica attuata in questi casi, in particolare la terapia progestinica praticata attraverso varie modalità, richiede controlli isteroscopici periodici e biopsie mirate, facilitati dalla semplicità e dalla riproducibilità della metodica, al fine di valutare la regressione della lesione. Ciò è particolarmente importante nella paziente giovane affetta da iperplasia atipica, con desiderio di gravidanza futu-

ra, in cui l'isteroscopia diagnostica con l'ausilio della biopsia mirata consente la conservazione dell'utero.

Terapia con Tamoxifene. E' un farmaco estremamente utile nel trattamento del carcinoma mammario, ma nello stesso tempo rappresenta un fattore di rischio riconosciuto per l'insorgenza di patologia endometriale, sia benigna che preneoplastica e neoplastica. Il riscontro isteroscopico più frequente in queste pazienti è rappresentato dai polipi endometriali e da un pattern endometriale assai particolare costituito da caratteristiche microcisti sub-endometriali. Più rara è la presenza di iperplasia endometriale e delle alterazioni preneoplastiche e neoplastiche dell'endometrio.

Lost IUD. Situazione di frequente riscontro nella pratica ginecologica quotidiana è la scomparsa del filo di repere di un dispositivo intrauterino (IUD). In taluni casi ciò è dovuto alla perdita inavvertita del dispositivo, più spesso è legata ad una risalita del filo di repere all'interno della cavità uterina ovvero alla rottura dello stesso durante un precedente tentativo di estrazione.

In questi casi l'isteroscopia consente sia una esatta visualizzazione del dispositivo all'interno della cavità uterina, sia la sua estrazione sotto controllo visivo diretto.

Screening pre e postoperatorio. Il caso più tipico è rappresentato da uno studio accurato della cavità uterina prima di un intervento di miomectomia multipla. Non è infrequente, infatti, che in una stessa paziente affetta da nodi multipli di mioma, oltre a miomi intramurali e/o sottosierosi che costituiscono l'indicazione all'intervento, ce ne sia uno o più a sviluppo sottomucoso. In questi casi la rimozione dei miomi esterni, per via laparoscopica o laparotomica, potrebbe non risolvere il sintomo emorragico qualora legato alla presenza di miomi sottomucosi.

E' pertanto consigliabile eseguire una isteroscopia diagnostica preoperatoria e, se necessario, eseguire poi intervento combinato per via isteroscopica ed addominale nello stesso tempo chirurgico.

Un'altra situazione di frequente riscontro è rappresentata da interventi per prolasso genitale o incontinenza urinaria in cui decidere se conservare l'utero oppure no: è evidente che nel caso di una scelta conservativa bisogna accertarsi che non esista una patologia misconosciuta a livello endometriale, oltre che cervicale.

Nel post-operatorio l'utilità dell'isteroscopia diagnostica si limita agli interventi pregressi di miomectomia addominale o metroplastica al fine di valutare le caratteristiche e qualità dei processi di cicatrizzazione dell'organo uterino.

Indicazioni ostetriche. Le indicazioni per così dire "ostetriche" all'esecuzione di una isteroscopia diagnostica rappresentano una nicchia abbastanza consistente: persistenza di materiale placentare o abortivo dopo il parto o raschiamento ostetrico; prevenzione della formazione di sinechie dopo curettage post-abortivo della cavità uterina; monitoraggio della neoplasia trofoblastica precedentemente trattata.

Bibliografia

1. *De Angelis C, Santoro G, Re ME et al. Office hysteroscopy and compliance: mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in a randomized trial. Human Reprod. 2003, 18 (11), 1-5*
2. *Angioni S, Loddo A,Milano F et al. J Minim Invasive Gynecol. 2008 15 (1), 87-91*
3. *Brown S, Coddington C, Schonnor J et al. Evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography and hysterosalpingography in infertile women: a prospective randomized study. Fertil Steril. 2000, 74, 5*
4. *Wang C, Lee C, Lai Y et al. Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in female infertility. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1996 3, 581-584*
5. *La Sala GB, Montanari R, Dessanti L et al. The role of diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 1998, 70 (2), 378-80*
6. *Dicker D, Goldman J, Ashkenazi J et al. The value of hysteroscopy in elderly women prior to in vitro fertilization-embryo transfer: a comparative study. J in vitro Fert.Embryo Trans. 1990, 7(5), 267-70*
7. *Demirol A, Gurgan T. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. RBMOnline 2004 8 (5), 590-594*
8. *Dendrinos S, Grigoriu O, Sakkas EG et al. Hysteroscopy in the evaluation of habitual abortions. Eur J Contracept Reprod Health Care 2008, 13 (2), 198-200.*
9. *Raziel A, Arieli S, Bukovski I. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. Fert.Steril. 1994 62, 1080–82*
10. *Clifford K, Rai R, Watson H et al. An informative protocol for the investigation or*

recurrent miscarriages: preliminary experience of 500 consecutive cases. Human Reprod. 1994, 9, 1328-1332

11. *Homer H, Li T, Cooke I. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fert.Steril. 2000, 73, 1-14*
12. *Grimbizis G, Camus M, Tarlatzis B et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Human Reprod. Update 2001, 7, 161-174*
13. *Berker B, Taskin S, Taskin E. Absence of endometrium as a cause of primary amenorrhea. Fert Steril 2008, 89(3) 723*
14. *Tadesse E, Wamsteker K Evaluation of 24 patients with IUD-related problems: hysteroscopic findings. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985, 19 (1), 37-41*
15. *Buijs C, Willemse P, De Vries E et al. Effect of Tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. Int J Gynecol Cancer 2009, 19(4), 677-681*
16. *El-Toukhy T, Campo R, Sunkara S et al. A multi-centre randomised controlled study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF implantation failure: trial of outpatient hysteroscopy (TROPHY) in IVF, Reprod Health 2009, 6,20.*

CAPITOLO 4

TECNICA DELL'ISTEROSCOPIA DIAGNOSTICA

Introduzione

L'isteroscopia rappresenta l'indiscussa indagine di riferimento per lo studio della patologia dell'endometrio. Nell'ultimo ventennio, l'affinamento dell'ingegneria medica ha prodotto uno standard tecnologico basato sull'utilizzo di isteroscopi diagnostici di diametro massimo compreso tra i 3 ed i 5 mm, strutturati con tecnologia ottica Hopkins o a fibre, a doppio flusso e dotati di canale operativo dedicato a strumentazione meccanica od elettrochirurgica. Accanto a questi, telecamere 3*CCD* ad alta definizione, pompe peristaltiche in grado di modulare e mantenere flussi e pressioni del mezzo di distensione ed il perfezionamento mini-invasivo della tecnica di accesso, hanno promosso l'isteroscopia "diagnostica" da semplice procedura ispettiva a tecnica con potenzialità operative. In ambito diagnostico, la biopsia endometriale costituisce l'elemento cruciale del percorso assistenziale e per l'esecuzione di questa pur minima operatività è necessario il ricorso al mezzo di distensione liquido per le possibilità di *clearance* endocavitaria continua ed efficiente. Questa considerazione è necessaria per stabilire senza discussione che il mezzo di distensione gassoso, per anni utilizzato in ambito isteroscopico diagnostico ma non garante di questa potenzialità, va considerato obsoleto quando calato nei concetti di un'isteroscopia moderna. Grazie al miglioramento tecnologico e tecnico-operativo si è andato da un lato assottigliando il classico confine tra isteroscopia diagnostica ed operativa mentre è certamente consolidato il principio assistenziale che vede nell'isteroscopia diagnostica una procedura endoscopica eseguibile in ambito ambulatoriale e senza alcun supporto anestesiologico locale o sistemico in oltre l'80% delle pazienti. Questo standard dovrebbe costituire l'obiettivo di ogni Unità Operativa ginecologica nel percorso diagnostico della patologia endometriale. Tuttavia, il suo conseguimento non può prescindere da curve di apprendimento, sia dell'operatore ginecologo che del personale strumentista, basate sulla perfetta conoscenza della tecnica di accesso endocavitario, sulla conoscenza della semeiotica isteroscopica, dei suoi correlati anatomo-clinici e sulle potenzialità e limiti della strumentazione isteroscopica di base ed ancillare in dotazione.

Preparazione della paziente

E' raccomandabile un *counselling* pre-isteroscopico con la paziente, preferibilmente condotto dall'operatore, sul significato diagnostico dell'indagine e soprattutto sui possibili eventi avversi ed insuccessi associati alla procedura ambulatoriale. Un disagio pelvico indotto dall'esame deve essere sempre preventivato, così come deve essere chiaramente notificata la possibile evenienza di un dolore di lieve o media entità, generalmente assimilato a "dolore di tipo mestruale". Essendo il dolore pelvico ed il riflesso vagale le uniche e spesso consequenziali complicanze dell'isteroscopia diagnostica, è interesse comune che in fase di colloquio pre-isteroscopico sia ben stabilito che l'esame verrà sospeso immediatamente e procrastinato in sedazione, in caso di esordio di sintomatologia dolorosa di rilievo. Nella paziente in età fertile è raccomandabile la temporizzazione dell'esame in fase follicolare, per le minori interferenze interpretative dell'*imaging* derivate dall'ispessimento funzionale tipico della fase luteale. E' mandatoria l'astensione dalla valutazione isteroscopica diagnostica in caso di metrorragia o menorragia attuale, tranne in caso di fondato sospetto clinico di patologia neoplastica. La pressochè totalità delle menometrorragie in età fertile possono essere controllate con terapie mediche ed è altamente raccomandabile la pianificazione dell'esame isteroscopico diagnostico al termine di uno sfaldamento endometriale indotto farmacologicamente. In soggetti particolarmente ansiosi o timorosi di esperienza dolorosa, soprattutto in caso di nulliparità o di condizioni di menopausa avanzata, può essere utilizzata una premedicazione ansiolitica e/o analgesica sistemica con FANS o Tramadolo, pur essendo assai scarse le evidenze bibliografiche di un vantaggio in termini di *compliance* antalgica. L'utilità di prostaglandine locali o sistemiche nel migliorare la *compliance* antalgica non è dimostrato dalla letteratura corrente; talora, soprattutto in premenopausa, l'effetto depolimerizzante sul collagene stromale cervicale può anzi determinare un'eccessiva beanza del canale cervicale con fuga di mezzo di distensione tra camicia esterna dell'isteroscopio e mucosa endocervicale, circostanza preclusiva per il mantenimento della distensione uterina e determinante il fallimento anche della semplice indagine ispettiva. L'anam-

nesi di uno o più parti cesarei (nella valutazione della previsione di difficoltà d'accesso endocavitario è importante conoscere se l'intervento isterotomico è avvenuto in travaglio o in elezione), di conizzazione cervicale e di integrità dell'imene non costituiscono controindicazioni al routinario approccio ambulatoriale dell'isteroscopia. Il bilancio anamnestico, la conoscenza della paziente e la fase funzionale del ciclo in cui viene condotto l'esame possono fornire all'isteroscopista esperto la previsione delle difficoltà che saranno incontrate nell'indagine diagnostica. Ove esistono le potenzialità tecnologiche tale integrazione clinica si deve tradurre in una modulazione personalizzata dell'approccio diagnostico attraverso la scelta del diametro dell'isteroscopio, la modulazione del regime pressorio del mezzo di distensione, il coinvolgimento o meno della paziente alle varie fasi dell'esame attraverso la visione sul monitor e la modalità colloquiale, quest'ultima preferibilmente da affidare a personale infermieristico non impegnato direttamente nella strumentazione dell'esame (*nursing analgesia*). Non è dimostrato il vantaggio di una profilassi antibiotica perioperatoria né quello di una disinfezione dei genitali esterni preliminarmente all'indagine nella prevenzione di complicanze infettive. Il posizionamento della paziente prevede la classica postura ginecologica con l'accorgimento, soprattutto utile nei soggetti obesi, di allineare il perineo al bordo del letto operatorio, allo scopo di minimizzare gli impedimenti, sia nel raggiungimento della cavità endometriale che nella gestualità rotatoria dell'isteroscopio durante l'accesso endouterino e la visualizzazione endometriale. E' buona norma collocare una garza al di sotto del perineo della paziente, allo scopo di poter individuare e recuperare più agevolmente frammenti di tessuto destinati alla valutazione patologica ed accidentalmente perduti durante gli eventuali tempi di esecuzione di una biopsia mirata. La visita ginecologica precedente l'indagine isteroscopica non è necessaria. Un accesso isteroscopico diagnostico formalmente corretto avviene usualmente sotto visione diretta, ed una condizione di antiversione o retroversione uterina è immediatamente e semplicemente deducibile dall'ispezione dell'esocervice durante il tempo vaginoscopico e dall'orientamento della giunzione cervico-istmica durante il tempo cervicale.

Controllo della strumentazione preliminare all'intervento

Costituisce tempo generalmente sottostimato ma di assoluto rilievo per la buona *compliance* dell'esame in termini di accettazione da parte della paziente e di qualità dell'indagine ispettiva endouterina. Per l'isteroscopia diagnostica, in relazione alla tempistica ed al tipo di operatività, non si reputa indicato il controllo del volume del mezzo di distensione liquido intravasato. Prima dell'inizio dell'esame, è responsabilità dell'operatore il controllo della strumentazione in dotazione, del suo funzionamento e della sua taratura.

Ottica Isteroscopica L'inclinazione della lente frontale dell'isteroscopio diagnostico può essere di 0°, 12° o, più frequentemente di 30°; questa difformità tecnologica condiziona in modo essenziale la modalità spaziale di avanzamento endouterino dell'isteroscopio, rendendole diversa in relazione al grado di inclinazione della lente frontale ed introducendo il concetto di foro-obliquità della visione isteroscopica nel caso di utilizzo di lenti angolate a 12° e 30°. I moderni isteroscopi diagnostici presentano un diametro dell'ottica da 1.6 mm a 2.9 mm ed esso condiziona in modo direttamente proporzionale l'ampiezza del campo visivo, migliorando le potenzialità diagnostiche ed operative con le ottiche di diametro maggiore.

Diametro e Conformazione dell'Isteroscopio I moderni isteroscopi diagnostici a doppio flusso presentano un diametro complessivo, ovvero quello determinato dalle dimensioni della camicia esterna, variabile dai 3.2 mm ai 5.9 mm. Quelli di diametro inferiore sono evidentemente associati ad una migliore compliance antalgica per la paziente ma risentono dei limiti ricordati relativi al minore calibro dell'ottica ed alla minore possibilità di *clearance* endocavitaria, legata alla ristrettezza dell'*outflow* del mezzo di distensione. A parità di diametro, la conformazione ovale anziché circolare della camicia esterna presenta il vantaggio della adattabilità atraumatica dell'isteroscopio alla conformazione anatomica spesso mutevole nei diametri trasversali ed antero posteriori del canale cervicale e della regione istmica. Il confronto dei diametri più convenienti minimizza le sollecitazioni pressorie omogenee, prodotte a 360° dallo strumento a conformazione circolare.

Telecamera Condiziona la risoluzione cromatica in relazione al numero dei CCD. Una telecamera a 3CCD ed alta definizione (per quanto non necessaria

per l'isteroscopia) garantisce tuttavia la migliore traduzione di qualità di immagine. Bilanciamento cromatico sul bianco, congruità del fuoco ed utilità dello zoom parafocale in relazione alle necessità ispettive contingenti devono costituire elementi tecnici del tutto famigliari all'isteroscopista. Durante lo svolgimento dell'intera indagine l'orientamento della telecamera deve sempre essere mantenuto fisso e dissociato dai movimenti di rotazione dell'isteroscopio, allo scopo di mantenere costante la solidarietà ispettiva dei reperi anatomici endocavitari.

Cavo a Fibre La trasmissione della luce dalla lampada allo Xenon all'isteroscopio avviene attraverso un cavo a fibre, le cui condizioni e stato di manutenzione risultano fondamentali e devono essere monitorizzate per garantire un'adeguata luminosità al campo visivo. La visione isteroscopica può risultare severamente oscurata quando oltre la metà delle fibre contenute nel cavo luce risultano compromesse.

Erogazione del Mezzo di Distensione Come precisato nella sezione introduttiva, il mezzo liquido (soluzione fisiologica) costituisce la modalità di distensione uterina da privilegiare nell'isteroscopia diagnostica di moderna concezione. La sua erogazione può avvenire per gravità, con spremisacca e con mediazione attraverso l'utilizzo di pompa peristaltica. Le prime due modalità non permettono la modulazione di parametri pressori e flussimetrici potendo solo limitare empiricamente l'*inflow* attraverso la mediazione del rubinetto associato al tubo di ingresso del liquido. La dotazione di una pompa peristaltica consente di settare e mantenere costanti pressioni e flussi del mezzo di distensione durante l'intero intervento ed in certi modelli di forzare l'*outflow* del mezzo di distensione per migliorare l'efficienza di detersione endocavitaria da sangue, muco o frustoli mucosi oscuranti la visione. Una regola fondamentale è l'utilizzo della pressione endocavitaria minima che garantisca una distensione delle pareti uterine permissiva di un'adeguata visione. Ottimale è una pressione di 50-60 mm/Hg, inferiore alla pressione necessaria per determinare lo *spillage* transtubarico del mezzo di distensione. Lo stimolo meccanico indotto dal mezzo di distensione sul peritoneo periuterino e dello scavo del Douglas è infatti uno degli elementi fondamentali nell'induzione sia di dolore pelvico che di stimolo vagale, risultando intuitivo il vantaggio derivante dalla sua limitazione. Inoltre, la brusca distensione endo-

metriale prodotta da elevati e non controllabili livelli pressori e flussimetrici produce di per sé dolore, stimoli contrattili miometriali riflessi ed ecchimosi mucose. Un ulteriore utile accorgimento è il pre-riscaldamento a 37°C del mezzo di distensione, che elimina il possibile stimolo ipotermico peritoneale prodotto da soluzione fisiologica instillata direttamente a temperatura ambiente. In assenza di un *outflow* del mezzo di distensione preordinato dalla pompa peristaltica, esso sarà modulato dall'operatore in relazione alle esigenze di detersione endocavitaria contingenti, attraverso la gestione del rubinetto dedicato, la cui completa apertura condiziona una perdita temporanea di pressione endocavitaria ed il possibile collabimento delle pareti uterine.

Isteroscopia vaginoscopica o convenzionale ?

L'isteroscopia transvaginoscopica (o tecnica *"no touch"*), tecnica di accesso alla cavità uterina descritta da Stefano Bettocchi nel 1997, si fonda sull'utilizzo del solo isteroscopio, eliminando la necessità di inserimento dello speculum, della presa cervicale con pinza a due denti dedicata, dell'anestesia locale, dell'isterometro e dei dilatatori di Hegar utilizzati nella tecnica classica (Fig.1).

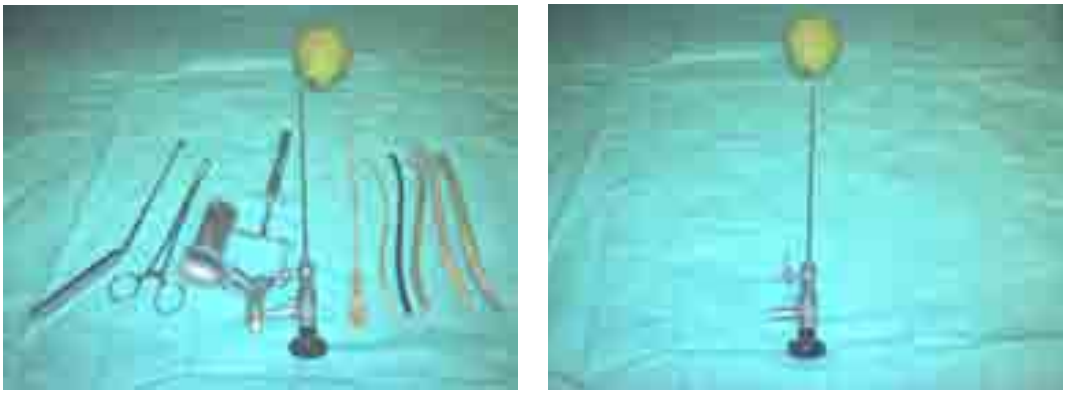


Fig.1 Strumenti utilizzati con la tecnica classica (a sx) e con la tecnica vaginoscopica (a dx)

Costituisce la sola tecnica isteroscopica ambulatoriale utilizzabile nei soggetti ad imene integro o presentanti rilevanti stenosi vaginali su base atrofi-

ca menopausale. Essa rappresenta una tecnica migliorativa per la *compliance* globale della paziente e per il miglioramento di tempi e costi di esecuzione dell'esame ambulatoriale, presentando equivalenza in termini di efficacia diagnostica e di fattibilità, rispetto alla tecnica convenzionale. Il problema applicativo della tecnica è costituito dalla curva di apprendimento, certamente semplice sotto l'aspetto tecnico ma talora ardua da affrontare sotto il profilo di accettazione ideologica di un concetto filosofico di accesso alla cavità uterina completamente innovativo. La vagina, l'esocervice, l'endocervice, l'istmo e l'endometrio vengono sondati e valutati con un unico strumento endoscopico sotto visione continua, nel rispetto dell'anatomia e dell'orientamento dei singoli organi. E' la visione endoscopica di questi ultimi la reale protagonista a guida dell'indagine. All'isteroscopista spetta il compito secondario della semplice modulazione della gestualità di avanzamento dell'isteroscopio nel rispetto di geometrie anatomiche via via evidenziate, coniugato alla conoscenza dello strumento in dotazione. In generale, la gestualità nei movimenti di progressione dell'isteroscopio deve essere lenta ed avvenire sempre sotto visione. A questo scopo sono assai utili, ad ogni livello anatomico, movimenti cosiddetti "*stop and see*" e "*stop and come back*" da considerare ogni qualvolta la lente frontale appoggia ad una superficie mucosa, condizione che riduce il ricircolo del mezzo di distensione e che preclude la visione panoramica. Tali movimenti consentono, attraverso l'arresto della progressione ed una minima retrazione dell'isteroscopio, il ripristino della visione attraverso il ricircolo del mezzo di distensione e la ricostituzione del volume della tasca liquida prospiciente alla lente frontale. Da queste osservazioni risulta evidente il ribaltamento concettuale di approccio diagnostico alla cavità endometriale rispetto alla tecnica convenzionale che, similmente alla tecnica di Dilatazione e Curettage, individua nell'operatore l'unico protagnista il quale, attraverso invasioni, prensioni, dilatazioni e distorsioni geometriche del canale genitale tende a forzare l'anatomia per ottenere la formalizzazione diagnostica. L'opinione ormai largamente condivisa è che in ambito diagnostico, sia di scenario ambulatoriale che di sala operatoria in narcosi, la tecnica convenzionale debba progressivamente essere abbandonata, salvo rarissime eccezioni, a favore della tecnica isteroscopica transvaginoscopica.

Tempo vaginoscopico

L'isteroscopio viene adagiato sull'anello imenale, concomitando l'attivazione dell'erogazione del mezzo liquido di distensione e mantenendo chiuso il rubinetto dell'*outflow* per ottimizzare la distensione della vagina. La progressione dell'isteroscopio deve attendere alcuni secondi allo scopo di ottenere una iniziale distensione delle pareti vaginali; l'avanzamento dell'isteroscopio sotto visione della mucosa vaginale è consentita dal mantenimento di un volume di mezzo di distensione adeguato e prospicente alla lente frontale. Questo è il maggior problema del neofita, che pone frequentemente a diretto contatto la lente frontale con la superfice mucosa, con il conseguente annullamento della panoramica visiva e perdita dell'orientamento spaziale. Il problema è frequentemente riconducibile ad una gestualità troppo rapida ed all'errato orientamento dell'isteroscopio. La modulazione della progressione dell'isteroscopio e soprattutto l'inclinazione della sua progressione, che deve risultare solidale con l'orientamento anatomico posteriore del canale vaginale, permettono generalmente di ottenenere una buona panoramica dell'intera cavità. Questa risulta più completa e semplice in caso di pazienti nullipare o con vagine ipoelastiche postmenopausali mentre la panoramica vaginoscopica può presentare maggiori difficoltà in caso di pazienti pluripare od in soggetti portatori di deficit di statica pelvica. L'identificazione dell'esocervice e dell' orifizio uterino esterno (OUE) risulta più agevole guadagnando il repere costituito dalla riflessione cervico-vaginale del fornice vaginale posteriore. E' da questo *landmark* anatomico che risultano più convenienti i movimenti di lateralizzazione, retrazione o rotazione dell'isteroscopio alla ricerca dell'OUE. La sua identificazione può non risultare agevole soprattutto in caso di corpo uterino spiccatamente retroposto, lateralizzato o prolassato. In prossimità dell'OUE la classica plicatura della mucosa vaginale cede dapprima la visione di una superficie mucosa esocervicale liscia costituita dall'epitelio squamoso maturo privo di sottomucosa, e successivamente all'area di trasformazione metaplasica perigiunzionale, caratterizzata da una variazione cromatica che da rosa sfuma al rossastro, da una maggiore evidenza della rete vascolare superficiale e dalla frequente presenza di cisti di Naboth. L'identificazione della mucosa papillare endocervicale di un ectropion o la de-

finizione della giunzione squamo colonnare conducono alla definitiva visualizzazione dell'OUE. (Fig.2). L'elasticità e la distensibilità della cavità vaginale rendono queste fasi iniziali dell'esame assolutamente indolori.

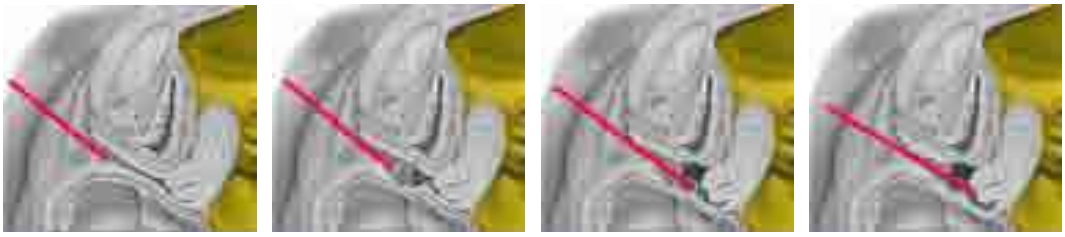


Fig. 2 Introduzione dell'isteroscopio in vagina, sua distensione, identificazione del fornice vaginale posteriore e dell'OUE

Tempo cervicale

Costituisce il tempo critico per il buon risultato dell'intera indagine diagnostica in ragione dei potenziali stimoli algici e vasomotori derivanti dalle sollecitazioni sull'intera struttura cervico-istmica durante la progressione dell'isteroscopio, mediati dal plesso di Frankenhauer e da terminazioni vagali. Per questo tempo è fondamentale anzitutto che all'isteroscopista risulti famigliare il principio di foro-obliquità della visione isteroscopica conseguente alla angolazione (generalmente di 30°) propria della lente frontale dello strumento diagnostico e che, secondariamente, in ogni momento della progressione endocervicale sia chiaro l'orientamento della lente frontale. L'angolazione della lente frontale condiziona il campo di visione, privilegiando l'ampiezza di visione della parete uterina verso la quale è orientata la lente e viceversa. Da questo concetto spaziale di visione endoscopica foro-obliqua deriva, didatticamente, che la solidarietà della progressione dell'isteroscopio con l'asse del canale cervicale deve prevedere il mantenimento del "percorso endocervicale" alle "ore 6" del campo visivo se la lente frontale è orientata verso la parete anteriore ed alle "ore 12" del campo visivo quando questa è orientata verso la parete posteriore del canale cervicale (Fig.3).

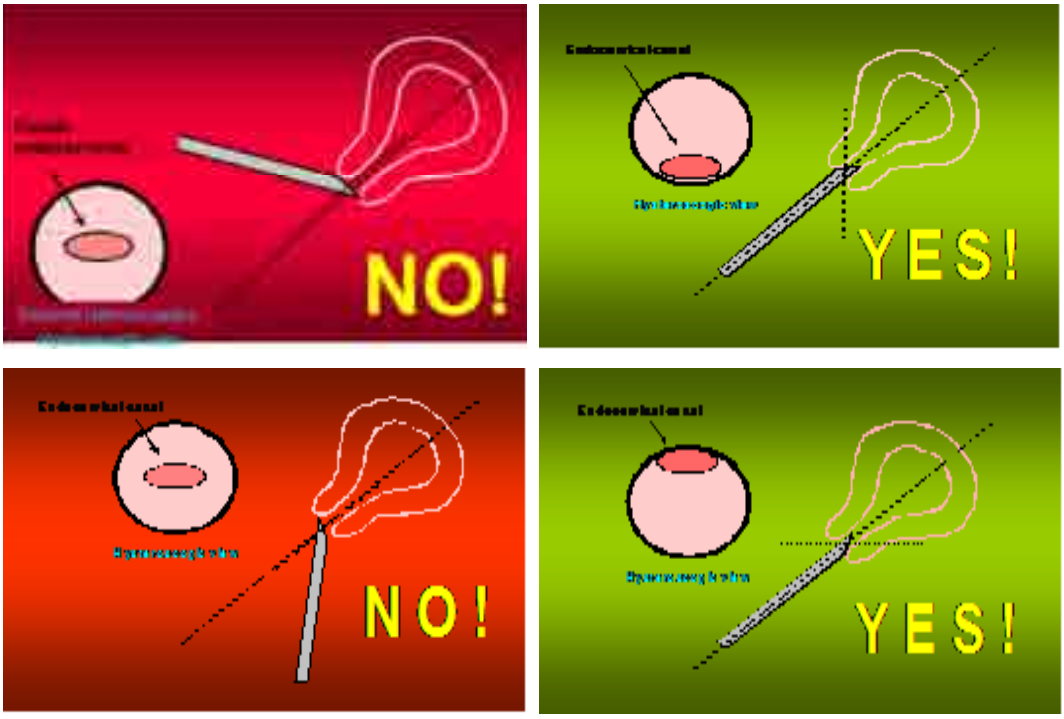


Fig.3 Corretta progressione dell'isteroscopio nel canale cervicale in caso di orientamento della lente frontale verso la parete anteriore o verso la parete posteriore

Appare pertanto chiaro che è la geometria, assai sovente variabile dell'anatomia endocervicale che guida la gestualità dell'isteroscopista, al quale spetta il compito di uniformare la foro-obliquità della visione al progressivo avanzamento dell'isteroscopio a garanzia della minima traumaticità possibile nell'accesso endometriale. La rotazione dell'isteroscopio all'interno del canale cervicale condiziona l'orientamento solidale della visione foro obliqua; questa gestualità può risultare assai utile con l'uso di isteroscopi dotati di camicia esterna a conformazione ovale, nell'intento di cimentare i diametri più favorevoli dello strumento con quelli della struttura endocervicale da superare. La mancata osservazione del principio di foro obliquità della visione, determinerà invariabilmente errate angolazioni della punta dello strumento rispetto alla direzione del canale cervicale, promuovendo traumatismi mucosi, sanguinamenti, e stimoli dolorosi. La giunzione cervico-istmica (OUI) presenta generalmente le maggiori difficoltà per una fisiologica riduzione diametrica ed anche nel-

le condizioni anatomiche più favorevoli il suo superamento viene percepito con disagio più o meno rilevante dalla paziente. Non risultano infrequenti, soprattutto in post menopausa, difficoltà nella progressione endocervicale in relazione a stenosi su base atrofica ipoestrogenica o su base cicatriziale. Un singolo tentativo di superamento della stenosi o della sinechia attraverso una cauta forzatura meccanica prodotta dalla punta dell'isteroscopio può essere accettata e perseguibile soprattutto quando sia evidente la direzione del canale cervicale cranialmente all'ostacolo. Tale tentativo non va insistito in quanto risulterà costantemente fonte di disagio o dolore, per lasciare spazio ad un tentativo di superamento strumentale, solitamente con strumentazione meccanica e guidato sotto visione, attraverso sinechiolisi o cervicotomie frequentemente esitanti in un ampliamento della stenosi tale da consentirne il superamento agevole ed indolore (Fig.4).



Identificazione dell'OUE; l'incisura a ore 6 presente sul profilo circolare del campo visivo corrisponde all'estremo di una lente frontale dell'isteroscopio di 30° e ne indica l'orientamento anteriore.

Il successivo accesso e progressione dell'isteroscopio, solidale all'orientamento del canale cervicale, avviene attraverso l'adattamento della visione isteroscopica secondo una visione foro-obliqua orientata verso la parete anteriore dell'endocervice, mantenendo il *target* endocervicale a ore 6.

L'ampliamento del diametro trasversale a livello endocervicale medio, induce l'isteroscopista alla rotazione dell'isteroscopio in senso antiorario, gestualità che porta l'estremità della lente frontale (30°) a ore 4, privilegiando la visione della parete cervicale di destra ed il contemporaneo confronto del diametro maggiore dell'isteroscopio (a conformazione ovale) con il maggior diametro del canale cervicale

L'accesso alla giunzione cervico-istmica avviene attraverso un'ulteriore minima rotazione in senso antiorario dell'isteroscopio che porta l'estremo della lente frontale a ore 3, mantenendo la visione privilegiata della parete di destra, nell'adattare la progressione atraumatica dell'isteroscopio all'anatomia endocervicale individuata

Fig.4 Visione foro obliqua e progressione endocervicale

Tempo endometriale

Al superamento dell'OUI, un' attesa di pochi secondi sarà sufficiente ad ottenere la distensione della cavità endometriale. In presenza di visione oscurata da sangue, muco o frustoli mucosi, l'avanzamento dell'isteroscopio e l'apertura dell'*outflow* consentirà rapidamente al mezzo di distensione liquido una soddisfacente *clearance* endocavitaria ed il ripristino di un'adeguata visione. L'ispezione endometriale deve avvenire dopo avere guadagnato il centro della cavità endometriale e deve essere guidata attraverso movimenti dell'isteroscopio prevalentemente di tipo rotatorio, sfruttando la foro obliquità della panoramica che consente attraverso tale gestualità l'ispezione completa delle regioni cornuali e parietali (Fig.5). I movimenti di lateralità dell'isteroscopio possono e devono essere ridotti al minimo, per evitare sollecitazioni meccaniche algiche alle strutture cervico-istmiche uterine. A questo punto, sia la valutazione semeiologica della patologia endometriale che la tecnica isteroscopica assecondante una filosofia interventistica "*see & treat*" scivolano nell'ambito di altri capitoli trattati nel manuale.

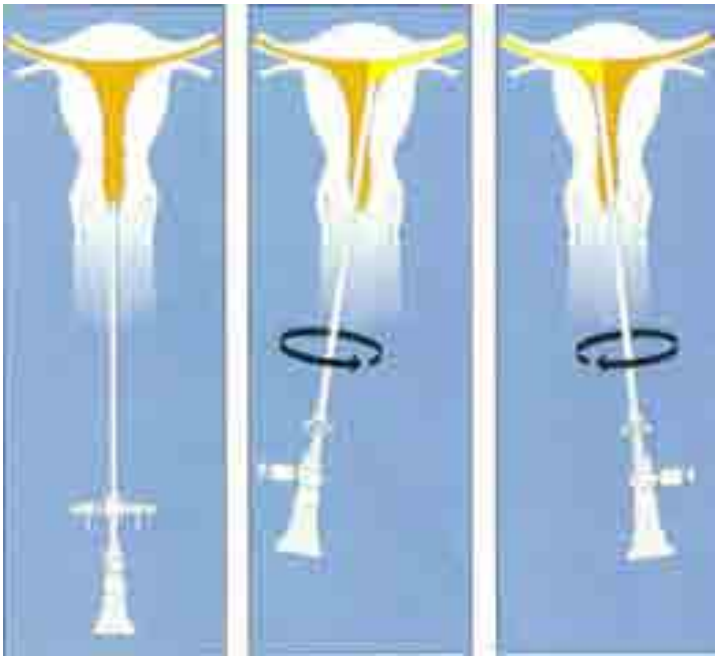


Fig.5 Ispezione endometriale con movimenti rotatori

Biopsia endometriale mirata

Costituisce il tempo conclusivo dell'esame isteroscopico. Qualsiasi anomalia strutturale endometriale focale o diffusa, a giudizio semeiologico e clinico meritevole di accertamento istologico, può essere sottoposta a prelievo bioptico eseguibile sotto visione isteroscopica diretta. La biopsia può essere definita escissionale quando la focalità mucosa viene completamente asportata dall'atto bioptico, o incisionale quando soltanto una parte della focalità è asportata. Il prelievo è generalmente eseguito attraverso una strumentazione meccanica isteroscopica sottile (5Fr) semirigida, adattabile al canale operativo e costituita da pinze e forbici isteroscopiche. La mucosa endometriale è priva di terminazioni nervose sensoriali e la procedura bioptica risulta generalmente indolore, concesso che l'operatore limiti le sollecitazioni meccaniche al miometrio superficiale, tessuto al contrario assai sensibile agli stimoli algici. Sono descritte 3 modalità tecniche di prelievo bioptico endometriale mirato isteroscopicamente.

"Punch Biopsy" Utilizza una pinza isteroscopica da biopsia armata da branche corte con bordi taglienti. Le branche della pinza vengono chiuse sul *target* bioptico e retratte attraverso il canale operativo mantenendo l'isteroscopio in sede. Questa modalità, assai semplice sotto il profilo tecnico, presenta il limite dell'esiguità volumetrica del tessuto prelevato che crea spesso imbarazzo al patologo nell'interpretazione morfologica del campionamento.

"Grasp Biopsy" Utilizza una pinza isteroscopica da presa dotata di branche di maggiore lunghezza. La pinza viene posizionata con le branche aperte a livello del tessuto da prelevare, sospinta a branche aperte nel contesto del medesimo per una lunghezza variabile da 5 a 10 mm e successivamente chiusa. La pinza non viene retratta completamente nel canale operativo ed il recupero del campione bioptico, mantenuto tra le branche della pinza appena oltre la lente frontale, avviene sotto visione attraverso l'esteriorizzazione contemporanea e solidale dell'isteroscopio e della pinza. Questa modalità consente il prelievo di maggior volume di tessuto rispetto alla *punch biopsy* ma la sua efficacia può risultare limitata, mancando l'azione di taglio, nel caso di prelievi da tessuti con consistenza fibrotica.

"Cutting Biopsy" Utilizza una forbice isteroscopica per il confezionamento del

lembo mucoso rappresentativo del *target* bioptico a cui segue l'esteriorizzazione attraverso una pinza da presa (Fig.6).

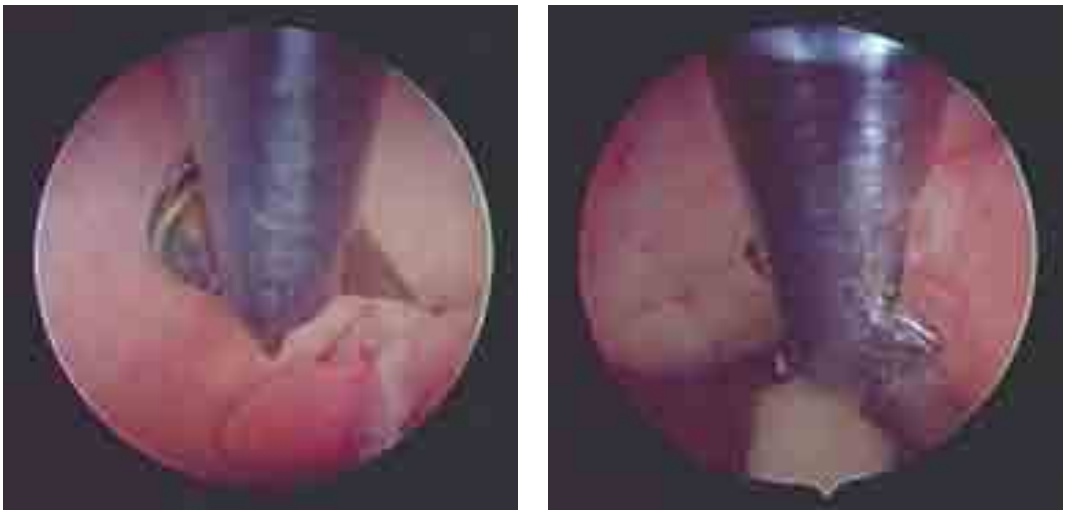


Fig 6 Cutting Biopsy

Rappresenta probabilmente la modalità più efficiente sotto il profilo qualitativo e volumetrico di tessuto prelevato ma ha lo svantaggio di necessitare di una pur minima operatività, di poter produrre sanguinamenti e di utilizzare due strumenti meccanici in sequenza, proponendo tempistiche certamente più protratte.
Va ribadito in questa sede che è responsabilità primaria dell'isteroscopista strutturare una diagnosi definitiva di sospetta patologia endometriale attraverso un prelievo bioptico. Qualora l'operatore ritenga il campionamento mirato sotto visione sufficientemente rappresentativo ai fini diagnostici, un singolo o più prelievi mirati possono essere sufficienti. In caso di dubbio sull'efficacia della biopsia mirata, per qualsiasi ragione esso venga posto, è effettuabile anche un campionamento orientato con microcurette tagliente o con cannula sottile, tenendo presente che questo atto bioptico supplementare, condotto alla cieca e non rispettoso del tessuto miometriale, risulta generalmente il tempo più doloroso dell'intera indagine isteroscopica.
Può talora proporsi la necessità di eseguire una biopsia a livello endocervicale. L'esecuzione di un prelievo bioptico in questa sede anatomica compor-

ta alcune osservazioni tecniche. La prima riguarda le maggiori difficoltà nella gestualità endoscopica rispetto al prelievo endometriale, in relazione alla ristrettezza dei diametri endocervicali. Inoltre, la consistenza fibrosa della mucosa endocervicale rende mal praticabile e spesso inefficiente la *grasp biopsy*; è preferibile in questa sede anatomica, l'utilizzo di strumenti bioptici taglienti, attraverso una *punch* o *cutting biopsy*.

Conclusione dell'esame

La paziente deve essere invitata a scendere dal letto operatorio con cautela, soprattutto in casi di interventi protratti o risultati dolorosi. Una sindrome vagale fino ad allora subclinica può manifestarsi soggettivamente al momento del cambiamento posturale. In relazione al quadro clinico, può rendersi necessaria la somministrazione parenterale di parasimpaticolitici o di analgesici. In assenza di disturbi soggettivi la paziente può essere dimessa dopo circa 30' dalla conclusione dell'esame.
E' altamente raccomandabile che la refertazione scritta dell'esame esprima concetti semeiologici isteroscopici e non traslati patologici. L'eventuale fallimento dell'indagine ambulatoriale deve essere ben precisato nei suoi elementi causali. Ad integrazione del dato descrittivo diagnostico formale è raccomandabile che la paziente possa ottenere la documentazione fotografica o, preferibilmente, la registrazione dell'intervento su CD o DVD.
Allo scopo di migliorare le proprie competenze isteroscopiche, l'operatore non deve trascurare alcune buone norme etiche. Anzitutto, la registrazione del dolore indotto dalla procedura attraverso la banale compilazione di uno Score Analogo Visivo (VAS) dovrebbe indurre l'isteroscopista a rivedere attitudini tecniche qualora esso risultasse costantemente superiore a 4 nella scala da 0 a 10. In secondo luogo, l'operatore dovrebbe seguire l'iter della refertazione patologica, allo scopo di affinare il proprio bagaglio interpretativo dell'*imaging* isteroscopico.

CAPITOLO 5

SEMEIOTICA ISTEROSCOPICA

Introduzione

La prima regola per fare una buona semeiotica isteroscopica è quella di poter usufruire di una visione ottimale.
La tecnica deve fornire questo risultato, tenendo conto che la visione isteroscopica risente dei seguenti specifici problemi:

- La cavità uterina è una cavità virtuale
- Essa va quindi distesa con mezzi gassosi o liquidi, ognuno dei quali ha problemi di riassorbimento e perdita.
- L'endometrio è molto fragile e facilmente sanguinante.

La tecnica di accesso alla cavità endometriale deve essere più possibile atraumatica, riducendo al minimo il contatto con le pareti del canale cervicale e della cavità, al fine di evitare sanguinamenti e contrazioni uterine. La tecnica vaginoscopica è la preferibile: quando l'OUE o l'OUI risultano stenotici (Fig.1), è preferibile tentare di superarli sotto visione facendo delle dolci dilatazioni inserendo le pinze da presa ed aprendole all'interno del punto stenotico, oppure facendo piccole incisioni con forbicine, piuttosto che forzare il passaggio attraverso la dilatazione cervicale alla cieca.
La valutazione ispettiva del canale cervicale è più agevole durante l'uscita dalla cavità uterina al termine dell'esame, sebbene in questa fase essa possa essere condizionata da artefatti strutturali mucosi iatrogeni indotti meccanicamente durante l'introduzione dell'isteroscopio. Ideale è la valutazione endocervicale durante l'ingresso, che consente un bilancio morfologico più realistico ma che necessita di maggiore esperienza tecnica, configurata dal mantenimento di continua distensione endocervicale, dalla paziente detersione dal muco cervicale e dal perfetto rispetto del concetto di foro-obliquità della visione. Durante l'introduzione è importante individuare la direzione corretta per raggiungere l'OUI e superarlo. In questo possono essere d'aiuto sia il disegno plicare mucoso endocervicale che, soprattutto in età fertile, indica la direzione da seguire (Fig.2), che la provenienza di muco o di eventuali sanguinamenti provenienti dalla cavità endometriale.



Fig.1 Stenosi OUI



Fig.2 Pliche mucose endocervicali

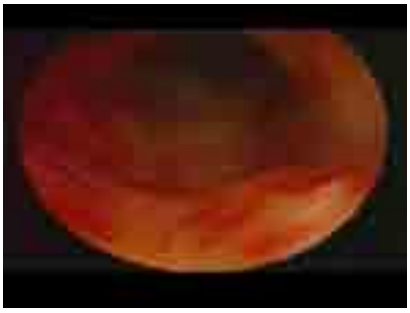


Fig.3 Iperplasia endocervicale

Semeiotica endocervicale

Età fertile

La giunzione squamo-colonnare eso o endocervicale è facilmente individuabile per la netta difformità anatomica tra epitelio squamoso maturo, liscio, traslucido, di colore bianco-rosaceo e l'epitelio cilindrico endocervicale, micropapillare, delicato, vascolare e tipicamente fluttuante sotto il flusso del mezzo di distensione. Tra i due tessuti è frequente l'interposizione di un segmento mucoso metaplasico squamoso immaturo caratterizzato da epitelio sottile con rete vascolare sottostante evidente, frequenti focalità cistiche, e colore rosaceo più accentuato. L'endocervice è caratterizzata dal tipico disegno plicare a superficie micropapillare fluttuante e delicata, con pliche ad orientamento ispettivo "radiale". Gli sfondati ghiandolari endocervicali presenti in questa sede anatomica non sono valutabili (Fig. 2). L'accesso all'OUI ed alla regione istmica è generalmente annunciata da una riduzione dei diametri cervicali e dalla graduale modifica dell'anatomia mucosa che da plicare, radiale e micropapillare converte ad una mucosa omogenea e liscia, con architettura ghiandolare di tipo endometriale.

Età menopausale

La giunzione squamo colonnare di norma si estende in direzione craniale e nelle fasce di età più avanzate può non risultare visibile per la spiccata ipotrofia dell'epitelio ghiandolare cilindrico, sostituito da epitelio squamoso o cilindrico-cubico monofilare. Tale condizione si traduce visivamente nel riscontro di una mucosa sottile, traslucida, biancastra a struttura "lamellare-

trabecolata" di consistenza fibrotica, espressione anatomica della direzione dei tralci fibrosi connettivali del sottostante stroma cervicale.

Alterazioni mucose endocervicali

Cisti di Naboth. Devono essere considerate fisiologica espressione di processi involutivi ghiandolari mucosi che portano al concretizzarsi di raccolte mucinose eso-endocervicali visibili macroscopicamente. Esse possono presentarsi in numero e di volume variabile, evidenziano una superficie liscia e sottile, traslucida, con rete vascolare delicata e regolare. Se incise esitano regolarmente in fuoriscita di materiale mucinoso.
Polipi endocervicali. Possono essere definiti come proiezioni mucose focali composte da epitelio e stroma con asse vascolare, originanti dalla giunzione squamo-colonnare o dalla mucosa endocervicale, di colore rossastro generalmente più accentuato rispetto alla superficie mucosa di origine. La superficie mucosa è tipicamente micropapillare, di aspetto sovrapponibile a quello della normale mucosa endocervicale. In relazione all'ampiezza della base d'impianto, il polipo cervicale può essere sessile o più spesso peduncolato, quasi sempre con forma allungata lungo il lume del canale e frequentemente può affiorare, con il suo polo inferiore, dall'orifizio uterino esterno. Ciò è determinato dagli esigui spazi del canale cervicale, che costringono la neoformazione mucosa ad adattarsi ad esso (base peduncolata, forma allungata, espulsione dall'orifizio esterno) nel caso di progressivo accrescimento volumetrico. L'incidenza varia dal 4% al 25%: i polipi cervicali vengono riscontrati con maggiore frequenza nelle pluripare fra la 5° e la 6° decade di vita. La presenza di un polipo endocervicale costituisce frequentemente un elemento "sentinella" di patologia manifesta od occulta endometriale (polipi endometriali, iperplasie, neoplasie), prevalente dall'8% al 50% in età fertile ed in menopausa, rispettivamente.
A livello della mucosa endocervicale possono inoltre essere presenti:

- Aree di iperplasia, di norma focale, caratterizzate da spessore aumentato della mucosa e da aumento della vascolarizzazione (Fig.3);
- Carcinoma endocervicale, con gli stessi aspetti del carcinoma endometriale papillare

Semeiotica della cavità endometriale

Penetrati in cavità, è opportuno attendere alcuni secondi che il mezzo di distensione la distenda e il lavaggio continuo asporti gli eventuali frustoli, muco, sangue o pus.
Anche se ormai la soluzione fisiologica è diventata il mezzo di distensione scelto dalla maggior parte degli isteroscopisti, è bene ricordare che l'aspetto dell'endometrio e delle sue alterazioni varia (Fig.4-9), a seconda che venga usato un mezzo liquido di distensione piuttosto che un mezzo gassoso (CO_2) per quanto riguarda i seguenti parametri:

- rilievo della mucosa
- colorito
- fluttuazione delle strutture peduncolate
- appiattimento sulle pareti delle strutture peduncolate.



Fig. 4 Endometrio e distensione con CO_2



Fig.5 Endometrio e distensione con fisiologica



Fig.6 Polipo e distensione con CO_2



Fig.7 Polipo e distensione con fisiologica



Fig. 8 Ca. endocervicale e distensione con CO_2



Fig.9 Ca. endocervicale e distensione con fisiologica

E' opportuno identificare subito entrambi gli osti tubarici al fine di:

- accertarsi di essere entrati in cavità
- accertarsi che non siano presenti difetti mülleriani (Fig.10).

L'identificazione degli osti tubarici non è sempre agevole, in quanto:

- il loro aspetto può variare anche in corso di esame a causa delle contrazioni a cui possono andare incontro e che li possono rendere a volte mal visibili
- un endometrio funzionale ispessito o iperplastico li può rendere mal visibili
- a volte l'adenomiosi può manifestarsi sotto forma di veri e propri recessi endometriali (aspetto "swiss cheese"), non sempre immediatamente distinguibili dagli osti tubarici.

Quando gli osti sono ben visibili, è comunque di norma ben visibile il limite tra endometrio e mucosa endotubarica, caratterizzata da vascolarizzazione sottile radiale (Fig.11): a volte è presente un diaframma translucido a membrana che ricopre parte dell'ostio. E' bene ricordare che l'ostio sinistro sembra più alto dell'ostio destro a causa della destrorotazione dell'utero.

Quando la cavità appare divisa in due da una struttura centrale, è opportuno ricordare che la presenza di sinechie fibrose centrali può indurre a fare una falsa diagnosi di utero setto o bicorne: i criteri differenziali sono rappresentati essenzialmente dalla simmetria delle due pareti del presunto setto e dall'assenza di soluzioni di continuo a carico delle stesse.



Fig.10 Utero setto



Fig.11 Orifizio tubarico

In età fertile ed in climaterio, la morfologia della mucosa endometriale è assai mutevole in relazione alla fase funzionale contingente. In menopausa l'endometrio va incontro ad un'involuzione di tipo atrofico, stabilizzando il suo aspetto morfologico. Trattamenti endocrini con estrogeni, estroprogestinici, progestinici, analoghi del GnRH, tamoxifene e inibitori dell'aromatasi influenzano l'aspetto dell'endometrio in relazione al loro effetto biologico specifico, di tipo proliferativo, differenziativo o inibitorio.
La mucosa istmica è generalmente liscia e sottile, poco vascolarizzata, con aspetto tuttavia simile a quello del resto dell'endometrio. La transizione dall'istmo al corpo è segnata da un ispessimento progressivo dell'endometrio soprattutto sulle pareti anteriore e posteriore. L'endometrio è meno spesso sulle pareti laterali e sul fondo.
L'endometrio proliferativo presenta le seguenti caratteristiche (Fig. 12)

- superficie liscia
- colore bianco pallido
- ghiandole non rilevate
- cavità ben delineata

L'endometrio secretivo presenta le seguenti caratteristiche (Fig. 13)

- spessore aumentato
- colorito giallastro
- possibili aspetti polipoidi e briglie mucose sottese tra la parete anteriore e posteriore
- osti tubarici mal visualizzabili

- vascolarizzazione evidente intorno agli orifizi ghiandolari.

L'endometrio atrofico presenta le seguenti caratteristiche (Fig. 14)

- pallore della mucosa
- sottigliezza della mucosa fino a visualizzare a volte le fibre miometriali sottostanti
- assenza o estrema rarità del disegno ghiandolare
- presenza di petecchie emorragiche, specie sul fondo



Fig.12 Endometrio proliferativo



Fig.13 Endometrio secretivo



Fig. 14 Endometrio atrofico

Riassumendo, i criteri distintivi dell'endometrio nelle diverse condizioni di stimolazione ormonale sono i seguenti:

ENDOMETRIO	VASI	COLORITO	SUPERFICIE	SPESSORE	SBOCCHI GH
Proliferativo	+	roseo	liscia	+	+
Ovulatorio	+	roseo translucido	liscia	++	+
Secretivo	++	giallo roseo	vellutata	+++	++
Ipotrofico	+	bianco roseo	liscia	+	+
Atrofico	-	bianco grigiastro	liscia	+	-

Le alterazioni a carico della mucosa endometriale possono invece essere, in ordine di frequenza, le seguenti:

Polipi Endometriali

Sotto il profilo patologico il polipo endometriale è una neoformazione focale della mucosa endometriale costituita da un asse stromale rivestito da epitelio cilindrico endometriale e contenente una quantità variabile di ghiandole e vasi sanguigni. I polipi endometriali possono svilupparsi da qualsiasi area della cavità uterina, ma nella maggior parte dei casi si localizzano a livello del fondo e particolarmente nella regione comuale. L'incidenza dei polipi endometriali nella popolazione generale è del 24%, con una particolare prevalenza nella quinta decade della vita. Nelle pazienti in menopausa affette da metrorragia, la prevalenza di polipi dell'endometrio è dell'ordine del 30%. Il polipo si può presentare macroscopicamente come polipo sessile o peduncolato, di dimensioni variabili (Fig.15). Nel primo caso è rivestito da tessuto ghiandolare simile all'endometrio che lo circonda; nel secondo caso l'endometrio diventa più rado alla base e sul peduncolo, per assumere un aspetto simile all'endometrio circostante in prevalenza sulla parte distale. Generalmente singoli, in circa il 20% dei casi polipi sono multipli.

Sotto il profilo isteroscopico, il polipo endometriale è facilmente deprimibile e spostabile dall'endoscopio ed è tipicamente "fluttuante" sotto l'effetto del flusso del mezzo di distensione liquido.

Dal punto di vista classificativo si possono distinguere:

- Polipi funzionali: superficie mucosa simile al circostante endometrio di cui mostrano le modificazioni ghiandolari dipendenti dalla stimolazione ormonale del ciclo mestruale, liscia, translucida e dotata di sbocchi ghiandolari.
- Polipi senili o atrofici: tipico epitelio ghiandolare atrofico, con ghiandole che tendono a dilatarsi e a mostrare dilatazioni cistiche.
- Polipi iperplastici o simili a miomi: le ghiandole sono iperplastiche, la superficie è liscia, quasi priva di endometrio, con una vascolarizzazione scarsa. Il polipo endometriale può essere sede di alterazioni neoplastiche.

Va distinto il polipo cancerizzato, presentante classicamente base di impianto ed aree limitrofe indenni da neoplasia, rispetto al carcinoma poli-

poide, che esprime un fenotipo accrescitivo neoplastico particolare di un classico carcinoma endometriale, con esteso interessamento carcinomatoso della base di impianto della proliferazione polipoide.



Fig.15 Diversi aspetti di polipi endometriali

Miomi

Hanno una superficie liscia, regolare, l'aspetto superficiale può essere di colorito bianco -madreperlaceo per la capsula connettivale che lo riveste, a volte plurilobato (Fig.16). Nella vita fertile a volte è presente una vascolarizzazione superficiale arborescente con un grosso vaso in superficie. Non sono generalmente spostabili e deprimibili dall'endoscopio.
Sulla base della percentuale di sviluppo intramurale, l'European Society of Hysteroscopy (ESH) ha proposto la seguente classificazione:

Miomi G0	Nessuna estensione intramurale, raramente peduncolati
Miomi G1	Estensione intramurale < 50%, angolo tra il mioma e la parete uterina < 90°

Miomi G2 Estensione intramurale > 50%, angolo tra il mioma e la parete uterina > 90°

La diagnosi differenziale tra polipi e miomi a sviluppo prevalentemente intracavitario non è sempre agevole, tuttavia i criteri differenziali sono i seguenti:

	POLIPO	MIOMA
Forma	oblunga	sferica
Colore	roseo	biancastro
EM rivestimento	come restante EM	sottile
Vascolarizzazione	come restante EM	evidente
Consistenza	molle	dura



Fig.16 Miomi sottomucosi

Sinechie endocavitarie

Le sinechie sono di norma conseguenza di un curettage post abortivo o post partum, possono essere localizzate a livello dell'OUI o della cavità endometriale, potendosi manifestare con quadri di crescente gravità (Fig.17), per classificare i quali sono state proposte diverse classificazioni.
La prima, dell'European Society of Hysteroscopy (ESH), si basa esclusivamente sulla morfologia (Tab.1)

STADIO	
I	Aderenze sottili velamentose - facilmente rotte dalla camicia dell'isteroscopio - aree cornuali normali
II	Aderenze singole tenaci - riunenti parti separate della cavità uterina - visualizzazione di entrambi gli osti possibile - non possono essere rotte dalla camicia dell'isteroscopio
IIa	Occludenti completamente l'OUI - amenorrea - cavità superiore normale
III	Aderenze multiple tenaci - riunenti pareti separate della cavità uterina - obliterazione monolaterale dell'ostio tubarico
IIIa	Estesa fibrosi della cavità uterina - con amenorrea o grave ipomenorrea
IIIb	Combinazione di III e IIIa
IV	Aderenze tenaci estese con agglutinazione delle pareti uterine - almeno entrambi gli osti tubarici occlusi

Tab. 1 - classificazione delle sinechie intrauterine secondo l'ESH

Un'altra, proposta dall'American Fertility Society (AFS), tiene conto anche del pattern mestruale (Tab.2)

Estensione della cavità uterina occupata dalle sinechie	Punteggio
< 1/3 >1/3 - < 2/3 > 2/3	1 2 4
Tipo di sinechie	**Punteggio**
velamentose velamentose e dense dense	1 2 4
Tipo di mestruazione	**Punteggio**
normale ipomenorrea amenorrea	0 2 4

Tab. 2 - classificazione delle sinechie intrauterine secondo l'AFS

Classificazione	Punteggio
Stadio I o Sinechie lievi	1-4
Stadio II o Sinechie moderate	5-8
Stadio III o Sinechie severe	9-12

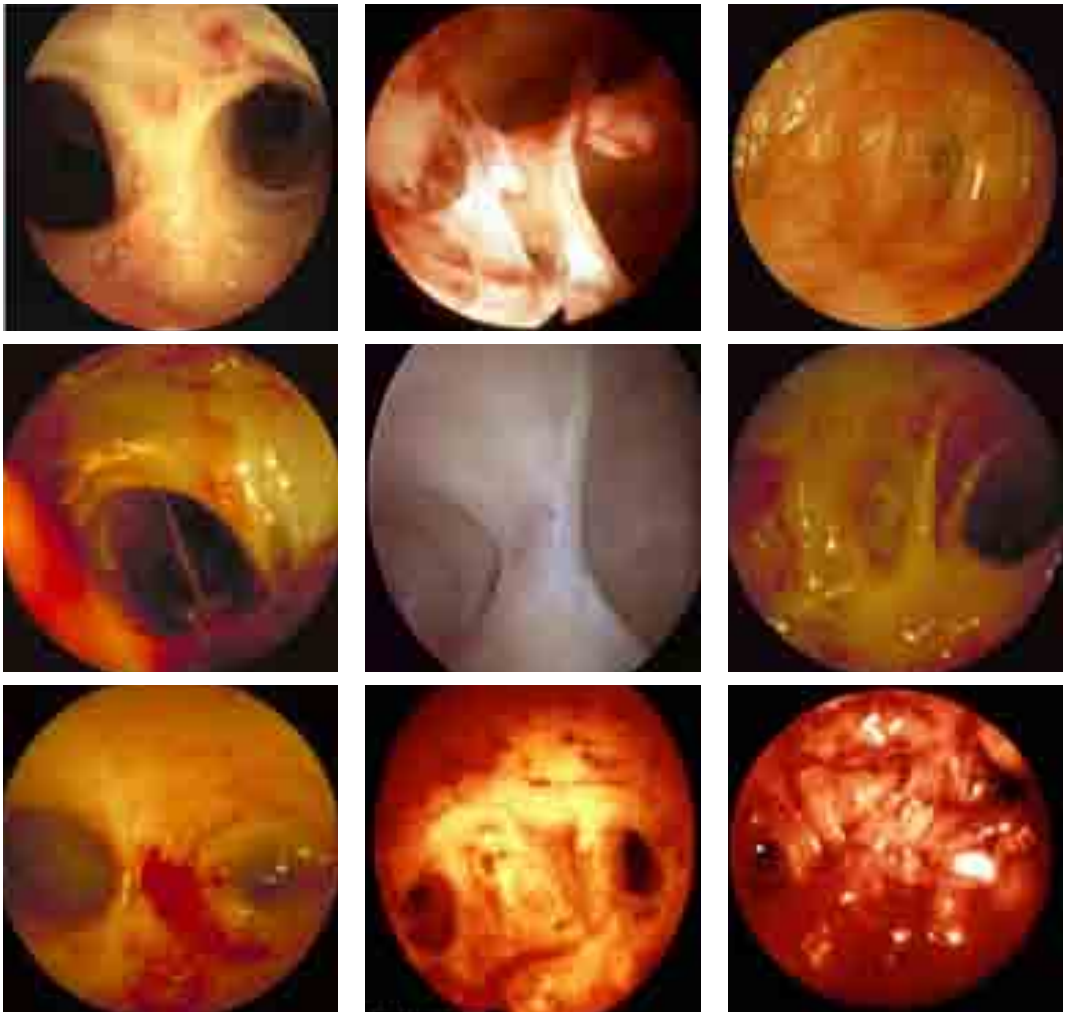


Fig.17 Sinechie uterine di gravità crescente

Adenomiosi

L'aspetto dell'adenomiosi non è sempre tipico. Vi può essere la presenza di uno o più dei seguenti patterns.

- congestione vascolare diffusa o settoriale
- iperplasie diffuse o focali
- bottonature maculo–papuloidi
- lacune miometriali
- aspetti tipo "swiss-cheese"
- formazioni nodulari sottomucose

La diagnosi è più semplice nei casi in cui affiora una nodularità bluastra o quando una lacuna ripiena di contenuto a tipo "cioccolato" si apre durante una resezione endometriale profonda (Fig.18-21).



Fig.18 Diversi aspetti di adenomiosi



Fig.19,20,21 Apertura di lacuna adenomiosica miometriale con resettore

Endometrite

L'endometrite acuta rappresenta una delle pochissime controndicazioni all'isteroscopia: quando l'esame venga comunque condotto l'aspetto è quello di un endometrio fortemente iperemico con possibili chiazze di materiale muco purulento (Fig.22).
L'endometrite subacuta è invece caratterizzata da emorragie sottomucose diffuse (Fig.23), sviluppate intorno agli orifizi ghiandolari, che possono essere favorite dalla presenza di neoformazioni (polipi, miomi) o corpi estranei (IUD).
L'endometrite cronica presenta piccoli aspetti varicosi dei capillari in un endometrio ipotrofico associati a micro polipi (Fig.24).



Fig 22 Endometrite acuta *Fig 23 Endometrite subacuta* *Fig.24 Endometrite cronica*

Aspetti endometriali durante trattamento con tamoxifene

Il tamoxifene, capostipite dei SERMs ha un effetto agonista sull'epitelio e sullo stroma dell'endometrio. Gli aspetti isteroscopici fondamentali dell'endometrio in corso di trattamento con tamoxifene sono i seguenti (Fig.25):

- Pattern ghiandolare proliferativo persistente e mucosa lievemente ispessita
- Dilatazioni ghiandolari cistiche focali o diffuse, dovute alla proliferazione ed edema stromale talora determinante una stenosi del colletto ghiandolare sede della dilatazione cistica
- Dilatazioni ghiandolari raggruppate in strutture sessili polipoidi
- Ipervascolarizzazione, non atipica, in relazione all'effetto angiogenetico del farmaco

Essi possono estrinsecarsi sotto forma di:

- Endometrio glandulocistico polipoide: l'endometrio è sottile biancastro ma ipervascolarizzato, con numerose elevazioni cistiche
- Polipi glandulo-cistici



Fig.25 Aspetti fondamentali di endometrio glandulo cistico polipoide da TAM

Tessuto osseo in utero

Si tratta di un quadro raro, che può essere conseguente a:

- Ritenzione di osso fetale in utero, dopo un aborto incompleto di oltre 6 settimane

- Ossificazione endometriale o metaplasia ossea o endometrite ossificante (presenza di tessuto osseo eterotopico nell'endometrio): i frammenti ossei potrebbero rimanere impiantati nell'endometrio durante il curettage, originando un processo di osteogenesi endometriale ad origine dalle cellule mesenchimali fetali, oppure si avrebbe una transformazione in tessuto osseo dai linfoblasti del corion o dalle cellule mesenchimali di origine mülleriana materna.

L'aspetto è tipico, le scaglie ossee hanno un aspetto spugnoso, a margini frastagliati, di colorito tendente al giallastro (Fig.26).

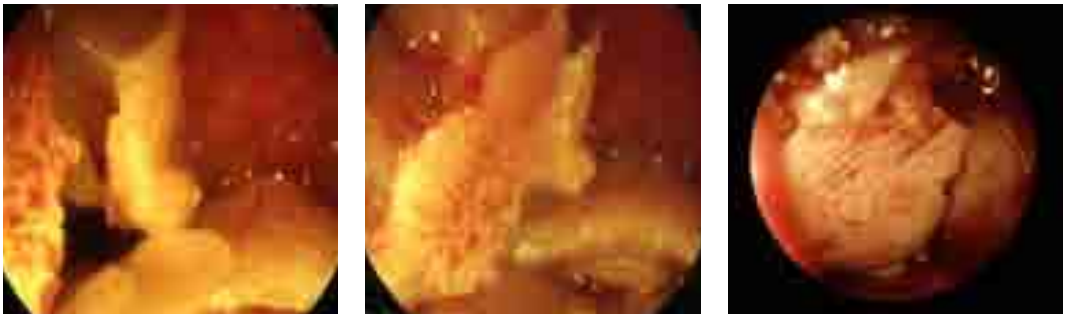


Fig.26 Aspetti di tessuto osseo in utero

IUD ritenuto

Si definisce con questo termine una condizione nella quale il filamento non è visibile all'esterno della cervice uterina. L'isteroscopia può mostrare qualche volta in questi casi una traslocazione o una frammentazione dell'IUD, oppure, in caso di gravidanza, l'IUD compresso dal sacco gestazionale contro la parete uterina (Fig.27).



Fig.27 IUD ritenuti

Tubercolosi endometriale

E' un quadro molto raro, caratterizzato da un endometrio che appare irregolare, piuttosto pallido, senza ghiandole visibili. Qualche volta è visibile un tubercolo, rappresentato da una piccola nodularità biancastra (Fig. 28).



Fig. 28 Depositi biancastri in casi di endometrite tubercolare

Istmocele

Questa condizione iatrogena, emergente e di eziologia incerta, definisce un sovvertimento anatomico uterino della regione cervico-istmica anteriore descritta sotto il profilo patologico da Morris nel 1995 come risultante da un'anomala "restitutio" anatomica, a seguito di una o più isterotomie per parto cesareo. Sotto il profilo descrittivo l'anomalia strutturale è rappresentata da un recesso cervico-istmico di profondità ed estensioni laterale e cranio-caudale variabili, a limiti netti, costituitosi in corrispondenza della linea di isterorrafia.
Sotto il profilo clinico l'istmocele può esprimersi tipicamente con uno spotting ematico post-mestruale, associato o meno a sterilità secondaria. L'isteroscopia diagnostica consente la conferma visiva diretta del sospetto clinico ed ecografico, di definire profondità ed estensione del deficit anatomico cervico-istmico e di pianificare il tempo correttivo resettoscopico. L'*imaging* isteroscopico diagnostico dell'istmocele si traduce nell'identificazione di una nicchia parietale anteriore di conformazione piramidale con base di ampiezza variabile, limitata caudalmente dalla netta interruzione della normale anatomia endocervicale e cranialmente da un'altrettanto netto ripristino della normale anatomia cervico-istmica o corporale uterina. La profondità del deficit anatomico è variabi-

le, la mucosa di rivestimento si presenta liscia e sottile con vascolarizzazione prominente ma regolare. L'apice dell'istmocele è generalmente fibrotico, avascolare, di colore bianco-madreperlaceo (Fig. 29-32).
In fase proliferativa iniziale o intermedia, l'ismocele può accogliere coaguli ematici, residuo del recente evento mestruale e fonte del sintomo di rilievo soggettivo. La loro evacuazione deve precedere il bilancio diagnostico anatomico definitivo. Quando particolarmente ampio, l'istmocele può essere confuso con una cavità endometriale ipotrofica e distorta da sinechie, soprattutto in caso di corpo uterino retroposto ed orifizio uterino interno stenotico. In questo caso, il background clinico-anamnestico e sonografico pre-isteroscopico suggestivo di istmocele deve orientare l'isteroscopista all'assidua ricerca dei reperi tubarici ed a considerare il ricorso ad un'assistenza estemporanea ecografica.
Sotto il profilo classificativo viene distinto il deficit strutturale istmico o del terzo cervicale superiore, caratteristica evoluzione di parti cesarei elettivi, dall'istmocele cervicale medio ed inferiore, risultanza di parti cesarei eseguiti in travaglio e topograficamente correlabili allo stato di appianamento e dilatazione cervicale sussistenti al momento dell'isterotomia.



Fig. 29 Istmocele asintomatico del terzo cervicale superiore in menopausa, a 20 anni da parto cesareo elettivo. Fili di sutura non riassorbibili persistenti in corrispondenza del deficit anatomico



Fig. 30 Istmocele sintomatico del terzo cervicale superiore dopo 2 parti cesarei elettivi



Fig. 31 Visione ravvicinata della nicchia dell'istmocele, delicate prominenze vascolari su mucosa liscia e sottile. Un'area fibrotico-cicatriziale biancastra è tipicamente presente sul fondo del deficit anatomico cervico-istmico



Fig. 32 Ampio istmocele sintomatico cervico-istmico a 4 anni da parto cesareo elettivo, determinante una grossolana distorsione anatomica endouterina

Ritenzione di materiale deciduo-coriale

La ritenzione endometriale di materiale deciduo-coriale è evento frequente, sia a seguito di evacuazioni spontanee, farmacologiche e strumentali post-abortive, che di parti a termine. L'anamnesi ostetrica ed il riscontro sonografico devono orientare l'isteroscopista nell'interpretazione del rilievo morfologico che usualmente esprime una focalità polipoide ben demarcata, di diametro variabile, in un contesto endometriale ipotrofico o funzionale. La superficie della lesione si presenta irregolare, polilobata e prevalentemente liscia nella ritenzione di materiale deciduale (Fig.33) con focalità spongiose, di aspetto tipicamente villoso nella concomitante ritenzione di materiale trofoblastico (Fig. 34).

Aree bianco-giallastre e brunastre, di consistenza lardacea, esprimono esiti necrotici e necrotico-emorragici costantemente associati. Il sondaggio strumentale evidenzia una consistenza friabile, con frequente rilevante sanguinamento ed un piano di clivaggio ben rappresentato tra il "polipo placentare"

ed il miometrio superficiale. La mancanza di un agevole clivaggio e l'evidenza di raccolte ematiche organizzate intramiometriali devono indurre il sospetto di anomalie della placentazione (Fig. 35).



Fig. 33 Ritenzione post abortiva di materiale deciduale, tipicamente di aspetto pseudopolipoide sessile, polilobato, a superficie liscia, di aspetto necrotico



Fig 34 Ritenzione di materiale ovulare dopo parto spontaneo, di aspetto polipoide sessile e presentante focalità villosa di chiara attribuzione trofoblastica (in basso a destra)



Fig. 35 Ritenzione di materiale placentare a distanza di circa 2 mesi da parto vaginale a termine, complicato da metrorragia peri e post partum. L'evidenza di raccolte ematiche organizzate intramiometriali è suggestiva di placenta accreta

Isteroembrioscopia transcervicale

La gravidanza viene considerata generalmente una controindicazione all'isteroscopia. Tuttavia, nell'ultima decade sono comparse in letteratura sporadiche segnalazioni circa il suo possibile utilizzo diagnostico in caso di aborto ritenuto del primo trimestre. La visualizzazione della cavità uterina consente l'identificazione della camera ovulare e la sua sede di impianto, congiuntamente ad un bilancio visivo anatomico della cavità endometriale, utile nel rilievo di eventuali concomitanti anomalie mülleriane o di patologie focali endometriali. La camera ovulare si presenta come neoformazione sessile aggettante in cavità con superficie mucosa omogenea e di aspetto uniformemente microconvoluto da ricondurre alla decidualizzazione capsulare. Quest'ultima si presenta riccamente vascolarizzata, di colore giallastro-rosato alternato a focalità cromatiche biancastre, espressione di aree trofoblastiche sottostanti visibili in trasparenza e riconducibili al "chorion laeve" (Fig. 36). La decidua parietale si presenta omogeneamente ispessita, di aspetto unifor-

memente micropolipoide (Fig. 37) e mostra una ricca rete vascolare, evidentemente ascrivibile ad una neoangiogenesi.
Attraverso l'incisione della decidua capsulare del "chorion laeve" e della membrana coriale, l'accesso alla camera ovulare permette la visione di sacco e dotto vitellino (Fig. 38), del cordone ombelicale (Fig. 39), della membrana amniotica ed attraverso la sua incisione, dell'embrione. La valutazione anatomica di quest'ultimo presenta limiti dettati anzitutto dalla scarsità delle conoscenze sui correlati embriogenetici visivi normali e malformazioni specifiche; inoltre, processi involutivi autolitici post-abortivi determinano probabilmente alterazioni aspecifiche che possono rendere difficoltosa la corretta interpretazione anatomica embrionale.
Accanto al dato anatomico, l'isteroscopia può consentire un prelievo agevole, selettivo e mirato sotto visione di tessuto coriale o embrionale a cui riservare l'indagine cariologica. Il prelievo di tessuto trofoblastico può essere eseguito per via transcoriale (Fig. 40,41) dall'interno della camera ovulare ed in corrispondenza della costituzione del "chorion frondosum" (Fig.42,43), a livello della base di impianto della camera ovulare e più opportunamente in prossimità dell'inserimento coriale del funicolo ombelicale. In alternativa, il campionamento di tessuto trofoblastico può essere eseguito per via esocoriale, senza apertura della camera ovulare, a livello dei villi coriali rappresentativi del "chorion laeve" identificabili sul piano anatomico appena sottostante alla decidua capsulare.

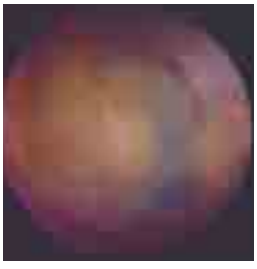


Fig. 36 Camera ovulare 9° settimana a sede di impianto parietale anteriore



Fig. 37 Camera ovulare alla 7° settimana, a sede di impianto parietale posteriore; regione della riflessione caudale tra decidua capsulare e parietale



Fig. 38 Sacco e dotto vitellino, aborto ritenuto 9° settimana



Fig. 39 Cordone ombelicale a livello dell'impianto coriale, sulla destra è evidente la membrana amniotica



Fig. 40 Polo cefalico normale di embrione alla 9° settimana, aborto ritenuto, cariotipo 45x



Fig. 41 Embrione alla 7° settimana. Aborto ritenuto. Malformazione cranio facciale



Fig. 42 Dopo l'incisione dall'interno della camera ovulare della membrana coriale, risulta evidente il tessuto villoso del "chorion frondosum"



Fig. 43 "Grasp biopsy" mirata del tessuto villoso esposto

CAPITOLO 6

DIAGNOSI ISTEROSCOPICA DELL'IPERPLASIA ENDOMETRIALE

Introduzione

L'iperplasia endometriale (EH) è un'entità clinico-patologica eterogenea, ritenuta precursore dell'adenocarcinoma endometriale di tipo 1. Essa è definita come una condizione proliferativa anomala, risultante nell'aumento del rapporto tra ghiandole e stroma. Il sanguinamento uterino anomalo costituisce il sintomo di presentazione dell'EH sia in età fertile (prevalenza 1.3%) che in menopausa (prevalenza 15%). Il picco di incidenza è collocato tra i 50 ed i 65 anni . La classificazione patologica attuale adottata sia dalla World Health Organization e dall' International Society of Gynecological Pathologists si basa sullo sviluppo delle osservazioni anatomo-cliniche di Kurman. Essa distingue l'iperplasia semplice (SH) (142 casi / 100.000 / anno), prossima morfologicamente al normale endometrio proliferativo per la concomitante proliferazione stromale, dall'iperplasia complessa (CH) (213 casi / 100.000 / anno), definita da maggior complessità architetturale ghiandolare, più evidente addensamento ghiandolare e minima proliferazione stromale. La presenza di atipie citologiche contestuali all'una o all'altra forma di iperplasia identifica l'EH atipica (AH) (56 casi / 100.000 / anno). L'iperestrogenismo endogeno (sindrome dell'ovaio micropolicistico, obesità, iperestrogenismo funzionale del climaterio, tumori gonadici stromali estrogeno-secernenti) od esogeno (estrogenoterapia, trattamento con tamoxifene) costituisce il principale fattore di rischio di sviluppo dell'EH. Per il concretizzarsi della carcinogenesi endometriale, accanto all'effetto promuovente del milieu iperestrogenico è necessaria una suscettibilità genetica individuale che vede in mutazioni di geni oncosoppressori (PTEN, p53, MSI) e di proteine recettoriali per fattori di crescita (c-erb-B2, IGFr, k-ras) i più studiati fattori trasformanti responsabili dell'evoluzione carcinogenetica. La SH e CH presentano una risoluzione spontanea dell'ordine dell'80%, che si eleva a regressioni di oltre il 90% dopo trattamento farmacologico. Il rischio evolutivo carcinogenetico della SH e della CH è inferiore al 5%. L' AH può regredire spontaneamente in circa il 50% dei casi, presenta risoluzioni dopo terapia medica in circa l'80% dei casi e si associa ad un rischio evolutivo carcinogenetico stimato del 30%. La definizione di AH da prelievo bioptico endometriale secondo i criteri della WHO, pone frequentemente al patologo un dilemma diagnostico differenziale sia rispet-

to alla diagnosi di EH non atipica che a quella di adenocarcinoma ben differenziato, con scarsa compliance in termini di riproducibilità. Per tale ragione, nell'ultima decade è andata strutturandosi una nuova proposta classificativa basata sul principio di monoclonalità della trasformazione neoplastica e su definizioni morfometriche computerizzate, configurando il concetto di Neoplasia Endometriale Intraepiteliale (E.I.N.) quale unico precursore neoplastico, scisso sotto il profilo nosologico dall'EH non atipica. La difficoltà interpretativa della morfologia dell'AH sul prelievo bioptico endometriale, rende in parte ragione di un consolidato rilievo clinico relativo all'omissione di carcinomi endometriali, sincroni fino al 40%-60% dei casi in cui viene posta una diagnosi di AH. L'elevato rischio di trattare in modo inadeguato un carcinoma occulto concomitante ad una diagnosi bioptica di AH, costituisce la ragione principale della necessità di un percorso diagnostico accurato e riproducibile dell'EH. Non secondariamente, l'identificazione dell'EH consente la correzione farmacologica razionale dell'eventuale sintomo menometrorragico nonché di definire prognosi e modulazione terapeutica in relazione al rischio evolutivo. Sulla base del background clinico mediato da un razionale screening ecografico transvaginale, la biopsia endometriale eseguita sia con dilatazione e curettage (D&C) che con cannula sottile (Pipelle o Vabra), costituisce tradizionalmente lo standard diagnostico dell'EH. L' accuratezza delle due tecniche è sovrapponibile presentando sensibilità non ottimali, stimate tra il 70% e 90%. Questo limite diagnostico è riconducibile all'incompleto campionamento endometriale che, anche in caso di D&C è frequentemente inferiore al 50% della superficie mucosa, risultando in omissioni diagnostiche dell'EH focale fino al 40%-60% dei casi. Attraverso la visualizzazione diretta, l'isteroscopia consente di superare i limiti del campionamento alla cieca e da oltre 20 anni ne è stata dimostrata la migliore accuratezza diagnostica rispetto alla D&C nella definizione di patologia endometriale focale. L'evoluzione tecnologica derivante dalla affermazione del mezzo di distensione liquido e dalla disponibilità di isteroscopi operativi a doppio flusso di 3-5 mm di diametro, coniugati alla modulazione della tecnica di accesso endouterino, consentono attualmente di affiancare alla visione dell'endometrio un agevole ed efficace prelievo bioptico mirato, effettuabile in regime ambulatoriale in oltre l' 80% delle pazienti.

Classificazione isteroscopica dell'Iperplasia endometriale

Da circa un ventennio, l'imaging isteroscopico dell'EH basa i suoi principi su criteri morfologici eterogenei, razionali ma di interpretazione soggettiva, quindi scarsamente riproducibili. Essi sono stati definiti in trials osservazionali, retrospettivi e non controllati pubblicati tra il 1987 ed il 1996. Tali criteri sono riportati integralmente in Tab. 1 e, pur connotando limiti di accuratezza diagnostica nei risultati degli stessi trials originali, essi hanno costituito il riferimento diagnostico delle esperienze successive.

Mencaglia L, J Reprod Med, 1987
Low-Risk Hyperplasia
Abnormal growth of mucosa with increased vascularization
Cyst glands with increased vascularization
Polypoid projections with crowded gland openings and cyst dilatation
High-Risk Hyperplasia
Severe morphologic alteration of architecture of uterine cavity
Polypoid irregular growth with cerebroid configuration and irregular vascularization
Uno LH, Int J Gyneol Obstet, 1995
Endometrial thickening
Crowding of gland openings
Dilated and whitish color of gland openings
Presence of cyst glands
Dilated blood vessels
Loverro G, Maturitas, 1996
Focal or diffuse thickening
Irregular aspect of endometrial surface
Button-like proliferations
Large protruding cysts
Dilated gland openings of yellowish color
Large superficial vessels

Tab. 1 - Imaging isteroscopico: rilievi morfologici, singoli o combinati, associati alla diagnosi di iperplasia dell'endometrio.

Dall'integrazione di questi dati emergono alcuni denominatori comuni morfologici, sintetizzati in Tab. 2 e Fig. 1, 2 e 3. L' accuratezza diagnostica dell'EH fondata su questi rilievi ispettivi si è dimostrata deludente, producendo sensibilità e valori predittivi positivi dell'imaging isteroscopico generalmente bassi e non riproducibili, ciò anche in relazione a difformità classificative e metodologiche adottate nelle serie più rappresentative (Tab. 3).

Irregular (uneven) endometrial thickening, focal or diffuse
Abnormal vascularization
Detection of gland cysts
Abnormal architecture of gland openings (crowded, irregularly spaced and/or dilated)

Tab. 2 - Sintesi dei Criteri Morfologici Predittivi di Iperplasia dell'Endometrio (Mencaglia L 1987, Uno H 1995, Loverro G 1996).

Nella meta-analisi di Clark pubblicata nel 2002, la sintesi di 65 trials includenti un numero complessivo di 26346 pazienti stabilisce una sensibilità dell'imaging isteroscopico nella diagnosi di EH del 78%. Sulla base di questa scarsa accuratezza, è unanime l'accordo sulla necessità dell'accertamento bioptico in tutti casi in cui la visione isteroscopica pone il sospetto di EH. Peraltro, nonostante la possibilità di visione endocavitaria diretta, che privilegia il ruolo dell'isteroscopia nelle forme focali di EH, non sorprende che essa non sempre dimostri una superiore accuratezza rispetto a tecniche di biopsia endometriale alla cieca.

La Fonte dell'errore eiagnostico dell'imaging isteroscopico

Nella corrente letteratura mancano dati di correlazione sistematica tra le singole lesioni elementari di rilievo isteroscopico come identificate in Tab. 2, e la diagnosi di EH. A seguire un'analisi dei singoli quadri considerati come mag-

giormente predittivi di EH e delle possibili ragioni dell'errore interpretativo. **Ispessimento Endometriale, Focale o Diffuso** L'associazione di questo riscontro isteroscopico con una diagnosi di EH appare logico e correlabile all'espressione morfologica di una disomogenea proliferazione stromale e ghiandolare (Figg. 1 A-D). Tuttavia, stimoli proliferativi e differenziativi derivanti dall'effetto di steroidi endogeni ed esogeni fanno dell'endometrio il tessuto più dinamico e morfologicamente mutevole del corpo umano. Ad ogni isteroscopista è noto l'ispessimento mucoso omogeneo e frequentemente disomogeneo pseudopolipoide che caratterizza la fase luteale, così come ispessimenti diffusi di tipo micropolipoide possono essere riscontrati in fase proliferativa iniziale o intermedia (Figg. 4 A-C). L'esame ispettivo dell'endometrio condotto in fase mestruale è quasi sempre caratterizzato da ispessimenti pseudopolipoidi generati dall' edema e dalla necrosi emorragica stromale. Nella nostra esperienza tali ispessimenti funzionali rappresentano circa l'80% dei falsi positivi isteroscopici e non sorprende che lo stato menopausale, inducendo un'atrofia ipoestrogenica non mutevole, migliori il valore predittivo positivo della diagnosi isteroscopica di EH sia nella nostra (PPV 50% e 79% in età fertile e menopausa, rispettivamente che in altre esperienze. Accanto a condizioni funzionali, ispessimenti endometriali fuorvianti la diagnosi di EH si associano al trattamento con estroprogestinici o progestinici in relazione soprattutto alla induzione di pseudo-decidualizzazione stromale (Fig. 4D). Inoltre, l'endometrite acuta o cronica, i polipi endometriali sessili e condizioni di involuzione atrofico-cistica possono esprimersi ispettivamente con rilievi mucosi non agevolmente differenziabili dall'ispessimento di eziologia iperplasica (Figg. 5 A-D).

Anomalie Vascolari Endometriali Tutte le classificazioni includono anomalie della rete vascolare superficiale tra i criteri isteroscopici predittivi di EH. La crescita disomogenea glandulo stromale associata al frequente riscontro di edema mucoso dell'EH, rendono razionale la sua associazione con l'evidenza di irregolarità vascolari. Tuttavia, non esiste in letteratura una definizione del quadro isteroscopico vascolare normale né delle variazioni fisiologiche correlate al divenire del milieu steroideo endogeno. La difficoltà interpretativa dell'imaging isteroscopico può essere gravata da artefatti tecnici legati ad esempio alla pressione endouterina utilizzata, risultante in una prominenza

della rete vascolare proporzionale alla pressione di lavoro. Trattamenti endocrini di largo impiego con progestinici o tamoxifene condividono effetti angiogenetici endometriali, potendo fuorviare la valutazione isteroscopica sul significato di coesistenti anomalie vascolari. Inoltre, contestualmente a patologie benigne quali i polipi, i fibromi o l'endometrite sono frequentemente osservabili anomalie vascolari, talora non facilmente distinguibili anche dalla neoangiogenesi neoplastica. Infine, non esistono ragioni biologiche, né dati pubblicati che suggeriscano come una proliferazione non neoplastica quale l'EH debba comportare l'evidenza di vascolarizzazione atipica propria della neoangiogenesi tumorale (Fig. 6).

Dilatazioni Glandulo-Cistiche Secondo la classificazione di Uno questo rilievo isteroscopico è il solo significativamente associato alla diagnosi di EH. Sotto il profilo patologico, la formazione di cisti ghiandolari è condivisa, pur non necessariamente, sia dalla SH che dalla CH . Tuttavia, un profilo endometriale distorto da cisti ghiandolari isolate, multiple o aggregate in neoformazioni pseudopolipoidi non distinguibili da quelle di eziologia iperplasica è di frequente riscontro in condizioni quali l'involuzione glandulo cistica senile spontanea o specificamente promossa dall'iperplasia stromale indotta dal trattamento con tamoxifene (Fig. 7).

Anomala Architettura degli Sbocchi Ghiandolari Secondo un criterio di traslazione patomorfologica l'eccessiva ed anarchica proliferazione ghiandolare specifica dell'EH dovrebbe razionalmente indicare in questo rilievo isteroscopico il più accurato criterio diagnostico. In letteratura vengono univocamente riportati l'addensamento focale o diffuso, l'anomala spaziatura e la dilatazione degli sbocchi ghiandolari quali elementi visivi isteroscopici predittivi di EH. La definizione di un sovvertimento strutturale del disegno ghiandolare non sempre è agevole e di immediata deduzione, necessitando eccellente qualità di visione, bilancio morfologico mucoso ravvicinato ed esperienza sul dettaglio anatomico endometriale e dei relativi correlati patologici. La SH è caratterizzata da proliferazione sia stromale che ghiandolare, esitando in un sovvertimento architetturale ghiandolare generalmente modesto e non facilmente identificabile. Al contrario la CH e l'AH sono contraddistinte da un netto aumento del rapporto tra ghiandole e stroma, risultandone un maggior risalto isteroscopico del sovvertimento architetturale ghiandolare. Questa premes-

sa rende probabilmente ragione della migliore sensibilità dell'isteroscopia nella diagnosi di CH e AH rispetto a quella di SH, come suggerito in precedenti trials e come emerge nella nostra esperienza, in cui sono stati sottostimati come funzionali quadri di SH e CH/AH nel 13.7% e 1.3% dei casi rispettivamente (Fig. 3).

Polipo Endometriale, Iperplasia Focale Polipoide o Focalità Iperplasica Contestuale a Polipo Endometriale? Sotto il profilo isteroscopico, la definizione di polipo endometriale connota una crescita focale endometriale sessile o peduncolata, aggettante all'interno della cavità endometriale, rivestita da mucosa atrofica o funzionale, di consistenza soffice. Tale definizione è puramente descrittiva, non identificando alcuna specificità patologica. Una condizione di EH focale può apparire come formazione polipoide circoscritta o può essere focalmente contestuale ad un polipo. Nella nostra esperienza circa il 70% dei falsi negativi isteroscopici di EH sono stati interpretati come polipi comuni, sug-

Author (Ref)	Number of patient	Sensitivity	PPV	Tissue collection
Mencaglia L	59		Low-risk 74% High-risk 88%	Oriented
Uno LH	58	16%	64%	Oriented
Loverro G	81	98%	63%	Targeted and oriented
DeWit A	74	61%	40%	Oriented
Birinyi L	70	52%	35%	Targeted and oriented
Ceci O	39	83%	81%	Targeted
Lasmar RB	613	56%	48%	Oriented
Litta P	39	79%		Oriented
Angioni S	57	74%	70%	Targeted
Garuti G	232	64%	65%	Targeted and oriented

Tab. 3 - Sensibilità e Valore Predittivo Positivo (PPV) della diagnosi isteroscopica di iperplasia dell'endometrio.

gerendo che i criteri differenziativi tra polipo, EH focale polipoide e EH contestuale ad un polipo dell'endometrio non risultano affidabili. Le ragioni che possono essere avocate per giustificare questo risultato si fondano anzitutto sulle dimensioni del polipo, che quando rilevanti ne rendono difficoltosa la completa ispezione. Inoltre, anomalie architettoniche ghiandolari, neoformazioni glandulo cistiche, prominenza della rete vascolare e focalità flogistiche o necrotico-emorragiche edemigene costituiscono frequenti rilievi isteroscopici propri del polipo endometriale, ma overlappanti con criteri morfologici ritenuti predittivi dell'EH.

Il dilemma diagnostico dell'iperplasia atipica ed il ruolo dell'isteroscopia

Come discusso nella sezione introduttiva, un'accurata identificazione patologica dell' AH è il principale obiettivo diagnostico per le implicazioni evolutive neoplastiche e per la frequente omissione di carcinomi endometriali sincroni associati alla diagnosi bioptica di AH. In letteratura non esiste una definizione morfologica accettata e riproducibile di imaging isteroscopico dell'AH. Nei rari trials dedicati l'AH viene diagnosticata in associazione a quadri isteroscopici non difformi da quelli propri dell' EH come precedentemente descritta o a polipi endometriali generalmente voluminosi. In un recente studio retrospettivo su 694 soggetti portatrici di polipo endometriale un'AH sincrona è stata diagnosticata anche in biopsie eseguite su endometrio valutato come isteroscopicamente normale nel 7% delle pazienti. D'altra parte, sensibilità e specificità dell'imaging isteroscopico del carcinoma endometriale, per le sue peculiarità morfologiche sono ritenute, pur con alcune eccezioni, eccellenti od assolute risultando dell' 86% e del 99%, rispettivamente nella meta-analisi di Clark pubblicata nel 2002. L'ipotesi che ne deriva è che l'imaging isteroscopico può essere di fondamentale ausilio per indicare una rivalutazione diagnostica a fronte di una biopsia attestante un'AH avente come corrispettivo endoscopico un quadro suggestivo di lesione carcinomatosa. Nella nostra esperienza, il 100% delle pazienti con tali caratteristiche hanno visto confermata una neoplasia infiltrante all'esame istologico sul campione di isterectomia. D'altra parte, un esame isteroscopico negativo per neoplasia in

caso di AH diagnosticata all'esame bioptico è stato validato sul campione di isterectomia nell' 88% dei casi, confermando l'elevata sensibilità e valore predittivo negativo dell'imaging isteroscopico indicato da un altro trial, nella diagnostica differenziale tra carcinoma endometriale e AH.

Quale biopsia endometriale?

Non sussistono dubbi che l'isteroscopia e la biopsia mirata rappresentino un'evoluzione diagnostica rispetto alla D&C nell'identificazione della patologia endometriale focale, anche di tipo iperplasico. Tuttavia, assai frequentemente l'EH costituisce un processo patologico diffuso, evidenziando una commistione delle singole lesioni elementari precedentemente descritte. In questo caso, i citati limiti predittivi dell'imaging isteroscopico non consentono allo stato attuale delle conoscenze di indicare razionalmente a quale target morfologico indirizzare una biopsia sotto visione. Ne consegue che anche recentemente ed in trials assai rappresentativi, la D&C viene ancora indicata come standard bioptico nella diagnostica dell'EH, con il limite derivante dalla necessità di ricovero e narcosi e possibilmente comportando più accessi alla struttura sanitaria. La tecnica di biopsia mirata isteroscopicamente si è evoluta congiuntamente ad un approccio filosofico miniinvasivo ed essenzialmente ambulatoriale, alla diagnostica della patologia endometriale. Va tuttavia sottolineato che la sua accuratezza nella diagnosi di EH non è stata mai valutata in studi randomizzati controllati e che il suo utilizzo è ancora limitato. La modalità tecnica di prelievo mirato sotto visione non è scontata e richiede una curva di apprendimento, legata non solo all'appropriatezza del target visivo ma anche alla congruità volumetrica e qualitativa del lembo bioptico escisso, necessarie al patologo per una rappresentativa indagine istologica. La maggioranza dei trials correlanti l'imaging isteroscopico con la prevalenza dell' EH basa i propri risultati patologici su prelievi bioptici "orientati" (Tab. 3) al termine dell'ispezione isteroscopica, eseguiti con cannula sottile (Pipelle o Vabra) o con microcurette (Novak o Kevorkian). Questa modalità bioptica, successiva ad una diagnosi isteroscopica di EH rispecchia l'atteggiamento routinario più diffuso attualmente negli ambulatori di isteroscopia del nostro paese.

Conclusioni sulla base delle evidenze

Alla luce di quanto illustrato sulla base di pur contraddittorie esperienze della letteratura sul tema della diagnostica isteroscopica dell'EH, riteniamo possibile suggerire come accettabili e consolidati i seguenti punti:

- L'imaging isteroscopico basato sulla identificazione delle singole lesioni elementari ritenute dalla letteratura attuale predittive di EH risulta né accurato né riproducibile.
- L'imaging isteroscopico può proporre unicamente un sospetto diagnostico di EH sulla base della sintesi visiva degli aspetti morfologici elementari predittivi, unici o concomitanti.
- L'imaging isteroscopico non consente la distinzione tra i vari tipi di EH.
- Lo standard diagnostico è rappresentato dal prelievo bioptico, obbligatorio al termine di ogni fase ispettiva suggestiva di EH.
- Una diagnosi bioptica di EH soprattutto se atipica, quando corrispondente ad un imaging isteroscopico di carcinoma, deve orientare senza esitazione ad una revisione del percorso diagnostico.
- L'esame isteroscopico in anestesia generale, seguito da D&C rappresenta tutt'oggi lo standard bioptico di riferimento nella diagnostica dell'EH.
- Nella routine isteroscopica diagnostica ambulatoriale, il prelievo bioptico "orientato" con cannula o curette sottili, eseguito al termine di una fase ispettiva suggestiva di EH rappresenta una valida alternativa alla D&C.
- La biopsia isteroscopica ambulatoriale mirata sotto visione rappresenterà assai probabilmente l'evoluzione migliorativa nella diagnostica dell'EH, rispetto alla D&C o al prelievo alla cieca con strumenti sottili. Allo stato attuale essa è procedura non ancora validata dalla letteratura. Mancano in particolare le verifiche sulla sua accuratezza rispetto a specifici target morfologici e manca il confronto con la D&C in trials randomizzati e dedicati, aventi come standard di controllo il campione di isterectomia.

Figura	Quadro isteroscopico	Diagnosi istologica
	Ispessimento diffuso	Iperplasia semplice
	Ispessimento diffuso	Iperplasia semplice
	Ispessimento focale polipoide	Iperplasia semplice
	Ispessimento focale papillare	Iperplasia semplice

Fig. 1 - Quadri isteroscopici predittivi di iperplasia dell'endometrio comuni alle principali classificazioni prodotte dalla letteratura (Tab. 2): **Ispessimento Mucoso Disomogeneo.**

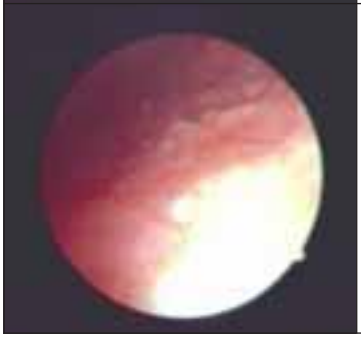
Figura	Quadro isteroscopico	Diagnosi istologica
	Ectasie venulo capillari disomogenee	Iperplasia semplice
	Disomogenea prominenza vascolare	Iperplasia semplice
	Cisti ghiandolari in endometrio atrofico e prominenza disomogenea della rete vascolare	Iperplasia semplice
	Cisti ghiandolari addensate	Iperplasia complessa atipica

Fig. 2 - Quadri isteroscopici predittivi di iperplasia dell'endometrio comuni alle principali classificazioni prodotte dalla letteratura (Tab. 2): **Vascolarizzazione Anomala e Cisti Ghiandolari**

Figura	Quadro isteroscopico	Diagnosi istologica
	Addensamento degli sbocchi ghiandolari	Iperplasia complessa
	Addensamento degli sbocchi ghiandolari	Iperplasia complessa
	Irregolarità spaziali degli sbocchi ghiandolari, ispessimento mucoso	Iperplasia semplice
	Dilatazione-ispessimento degli sbocchi ghiandolari, anomalie vascolari	Iperplasia semplice

Fig. 3 - Quadri isteroscopici predittivi di iperplasia dell'endometrio comuni alle principali classificazioni prodotte dalla letteratura (Tab. 2): **Anomalie Architettoniche degli Sbocchi Ghiandolari**

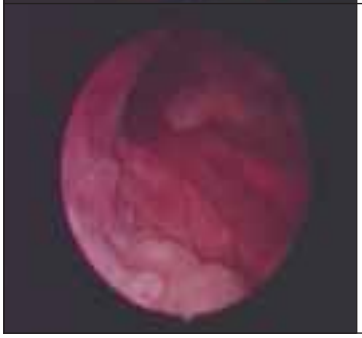
Figura	Quadro isteroscopico	Diagnosi istologica
	Ispessimento endometriale disomogeneo	Endometrio secretivo
	Ispessimento endometriale disomogeneo	Endometrio secretivo
	Ispessimento polipoide focale	Endometrio proliferativo
	Contraccettivi Orali, Ispessimento diffuso	Decidualizzazione stromale

Fig. 4 - Ispessimenti endometriali funzionali e disfunzionali, talora fuorvianti la diagnosi isteroscopica di iperplasia endometriale riducendone Valore Predittivo Positivo e Specificità

Figura	Quadro isteroscopico	Diagnosi istologica
	Ispessimento micropolipoide diffuso	Endometrite cronica
	Ispessimento cistico diffuso	Atrofia cistica
	Ispessimento focale polipoide con irregolarità vascolari contestuali	Polipo endometriale
	Ispessimento focale polipoide con anomalie contestuali ghiandolari e vascolari	Polipo endometriale

Fig. 5 - Ispessimenti endometriali patologici fuorvianti la diagnosi di iperplasia endometriale, riducendone Valore Predittivo Positivo e Specificità

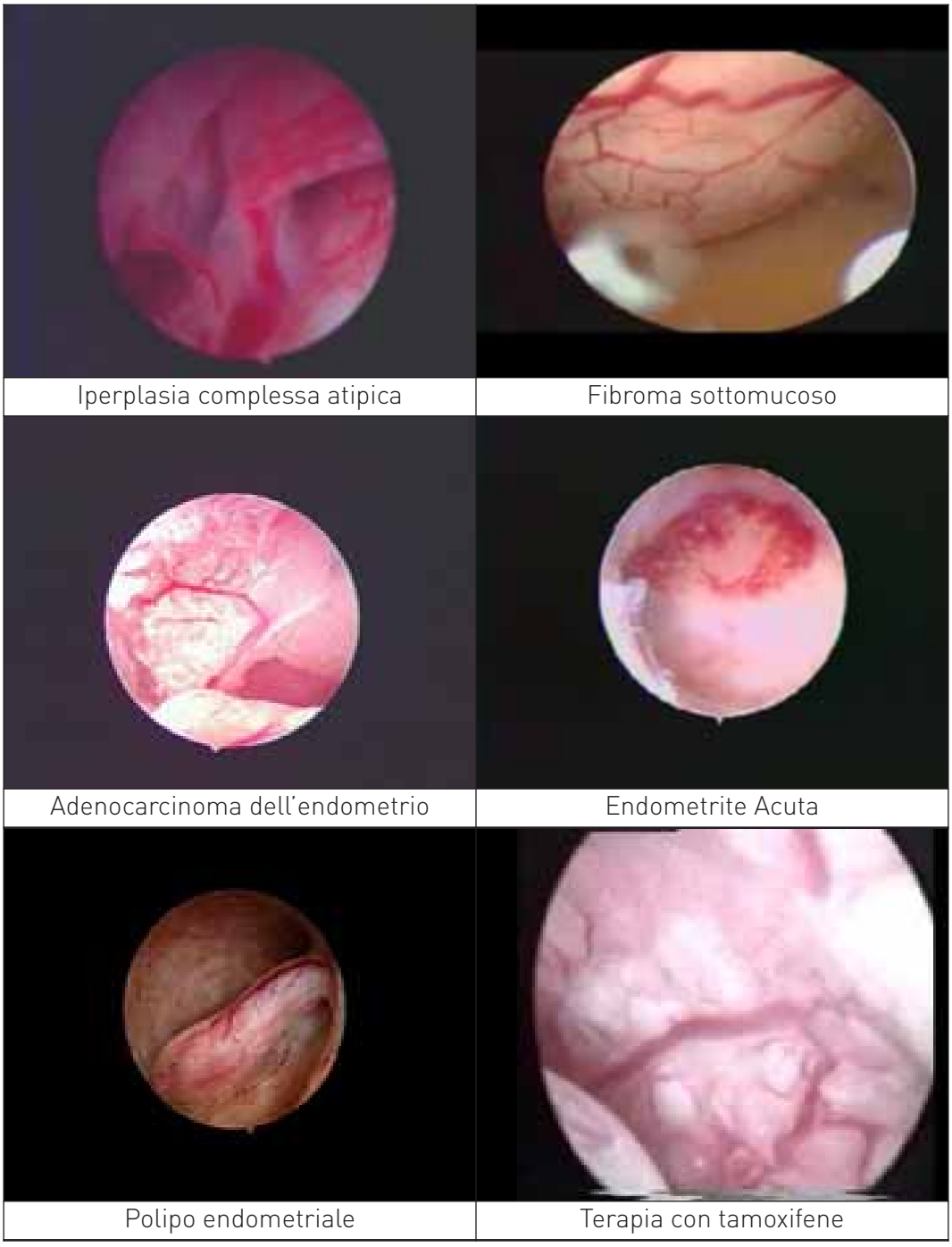


Fig. 6 - Irregolarità del disegno vascolare endometriale superficiale comuni all'iperplasia endometriale ed a differenti condizioni patologiche.



Focalità glandulo cistiche EI: Iperplasia atipica	Focalità glandulo cistiche EI: Iperplasia complessa
Focalità glandulo cistica polipoide EI: Atrofia cistica	Focalità glandulo cistiche, terapia con tamoxifene. EI: atrofia cistica

Fig. 7 - Cisti ghiandolari, target isteroscopico aspecifico.

Bibliografia

1. *Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 15: 10-17, 1983*
2. *Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ et al. Uterine papillary serous carcinoma: a single institution review of 129 cases. Gynecol Oncol 91: 463-469, 2003*
3. *Kaminski PF, Stevens CW. The value of endometrial sampling in abnormal uterine bleeding. Am J Gynecol Health 2: 33-36, 1985*
4. *Holst J, Koskela O, Von Schoultz B. Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. Ann Chir Gynaecol 72: 274-277, 1983*
5. *Kurman R, Kaminski P, Norris H. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 56: 403-411, 1985*
6. *Reeds SD, Newton KM, Clinton WL et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 67: 1-6, 2009*
7. *Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv 59: 368-378, 2004*
8. *Boruban MC, Altundag K, Kilic GS et al. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures. Eur J Cancer Prevention 17: 133-138, 2008*
9. *Tabata T, Yamawaki T, Yabana T et al. Natural history of endometrial hyperplasia, study of 77 patients. Arch Gynecol Obstet 265: 85-88, 2001*
10. *Perez-Medina T, Bajo J, Folgueira G et al. Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestogens and gonadotropin realeasing hormone analogues: long term follow-up. Gynecol Oncol 73: 299-304, 1999*
11. *Lindahl B, Willén R. Spontaneous endometrial hyperplasia. A prospective, 5 year follow-up of 264 patients after abrasio only, including 380 patients followed-up for 2 years. Anticancer Research 14: 2141-2146, 1994*
12. *Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 106: 804-811, 2006*
13. *Allison KH, Reed SD, Voigt LF et al. Diagnosing endometrial hyperplasia: why is it so difficult to agree?. Am J Surg Pathol 32: 691-698, 2008*
14. *Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? Gynecol Oncol 76: 287-290, 2000*
15. *Trimble CL, Kauderer J, Zaino RJ. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 106: 812-819, 2006*
16. *Karamursel BS, Guven S, Tulunay G et al. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? Int J Gynecol Cancer 15: 127-131, 2005*
17. *Gull B, Karlsson B, Milsom I. Can ultrasound replace dilatation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. Am J Ob-*

stet Gynecol 188: 401-408, 2003
18. *Gull B, Carlsson SA, Karlsson B et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: it is always necessary to perform an endometrial biopsy? Am J Obstet Gynecol 182: 509-515, 2000*
19. *Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia, a meta-analysis. Cancer 89: 1765-1772, 2000*
20. *Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. Obstet Gynecol 45: 537-541, 1975*
21. *Stowall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. Obstet Gynecol 12: 642-647, 1989*
22. *Bedner R, Rzepka-Gorska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. Eur J Gynaecol Oncol 28: 400-402, 2007*
23. *Angioni S, Loddo A, Milano F et al. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. J Min Inv Gynecol 15: 87-91, 2008*
24. *Epstein E, Ramirez A, Skoog L et al. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 80: 1131-1136, 2001*
25. *Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage, a review of 276 cases. Am J Obstet Gynecol 152: 489-492, 1988*
26. *Loffer FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. Obstet Gynecol 73: 16-20, 1989*
27. *Litta P, Bonora M, Pozzan C et al. Carbon dioxide versus normal saline in outpatient hysteroscopy. Hum Reprod 18: 2446-2449, 2003*
28. *Shankar M, Davidson A, Taub N et al. Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy. BJOG 11: 57-62, 2004*
29. *Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 4: 255-258, 1997*
30. *Bettocchi s, Di Venere R, Pansini N. Endometrial biopsies using small diameterers hysteroscopes and 5 Fr instruments: how can we obtain enough material for correct histologic diagnosis? J Am Assoc Gynecol Laparosc 9: 290-292, 2002*
31. *Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A et al. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. Fertil Steril 78: 628-631, 2002*
32. *Garuti G, Cellani F, Colonnelli et al. Outpatient hysteroscopic polypectomy in 237 patients: feasibility of a one-stop "see and treat" procedure. J Am Assoc Gynecol Laparosc 11: 500-504, 2004*
33. *Mencaglia L, Perino A, Hamou J. Hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal*

women with abnormal uterine bleeding. J Reprod Med 32: 577-582, 1987
34. *Uno LH, Sugimoto O, Carvalho FM et al. Morphologic hysteroscopic criteria suggestive of endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Obstet 49: 35-40, 1995*
35. *Loverro G, Bettocchi S, Cormio G et al. Diagnostic accuracy of hysteroscopy in endometrial hyperplasia. Maturitas 25:187-191, 1996*
36. *Garuti G, Cellani F, Garzia D et al. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: a retrospective study of 323 patients. J Min Inv Gynecol 12: 247-253, 2005*
37. *DeWit AC, Vleugels MPH, DeKruif JH. Diagnostic hysteroscopy: a valuable diagnostic tool in the diagnosis of structural intra-cavital pathology and endometrial hyperplasia or carcinoma? Six-years of experience with non-clinical diagnostic hysteroscopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 110: 79-82, 2003*
38. *Lasmar RB, Barrozo PRM, DeOliveira MAP et al. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with amnormal uterine bleeding. J Min Inv Gynecol 13: 409-412, 2006*
39. *Litta P, Merlin F, Saccardi C et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. Maturitas 50: 117-123, 2005*
40. *Birinyi L, Daragò P, Torok P et al. Predictive value of hysteroscopic examination in intrauterine abnormalities. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol 115: 75-79, 2004*
41. *Clark TJ, Voit D, Gupta JK et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. A systematic quantitative review. JAMA 288: 1610-1621, 2002*
42. *Clark TJ, Voit D, Gupta JK et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. A systematic quantitative review. JAMA 288: 1610-1621, 2002*
43. *Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS. Does hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? Gynecol Oncol 68: 4-7, 1998*
44. *Svirsky R, Smorgick N, Rozowsky U et al.Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? Am J Obstet Gynecol 199: 115-118, 2008*
45. *Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the endometrium. Obstet Gynecol 94: 148-153, 1999*
46. *Hague S, Maner S, Oehler MK. Tamoxifen induction of angiogenic factor expression in endometrium. Br J Cancer 86: 761-767, 2002*
47. *Neven P. Endometrial changes in patients on tamoxifen. The Lancet 346: 1292-1293, 1995*
48. *Buckley CH, Fox H. Biopsy pathology of endometrium. In: Gottlieb LS, Neville AM, Walker F (Eds). Biopsy pathology series. London, England: Chapman & Hall: 1989*
49. *Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M et al. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. J Am Assoc Gynecol Laparosc 8:*

207-213, 2001

50. *Agostini A, Cravello L, Shojai R et al. Risk of finding an endometrial cancer when atypical hyperplasia was incidentally diagnosed on hysteroscopic resection products. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 103: 58-59, 2002*
51. *Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: a correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. J Min Inv Gynecol 13: 325-330, 2006*
52. *Rahimi S, Marani C, Renzi C et al. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. Int J Gynecol Pathol 28:522-528, 2009*
53. *Triolo O, Antico F, Palmara V et al. Hysteroscopic findings of endometrial carcinoma. Evaluation of 104 cases. Eur J Gynaecol Oncol 26: 434-436, 2005*
54. *Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. J Am Assoc Gynecol Laparosc 7: 381-385, 2000*
55. *Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A et al. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. J Am Assoc Gynecol Laparosc 9: 277-282, 2002*
56. *Epstein E, Ramirez A, Skoog L et al. Transvaginal sonography, saline contrast sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of women with postmenopausal bleeding and endometrium > 5 mm. Ultrasound Obstet Gynecol 18: 157-162, 2001*
57. *Dotto JE, Lema B, Dotto JEJr et al. Classification of microhysteroscopic images and their correlation with histologic diagnoses. J Am Assoc Gynecol Laparosc 10: 233-246, 2003*
58. *Schmidt T, Breindenbach M, Nawroth F et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. Maturitas 62: 176-178, 2009*
59. *Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilatation and curettage. Obstet Gynecol 114: 523-529, 2009*
60. *Selvaggi L, Bettocchi S, Porreca M. A vaginoscopic approach to hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2: S76, 1995*
61. *Phillips V, McCluggage WG. Results of a questionnaire regarding criteria for adequacy of endometrial biopsies. J Clin Pathol 58: 417-419, 2005*

CAPITOLO 7

DIAGNOSI E STADIAZIONE DELLE NEOPLASIE ENDOMETRIALI

Introduzione

Il carcinoma dell'endometrio è la neoplasia genitale più frequente nella donna. L'incidenza aumenta con l'età con un rischio molto basso prima dei 40 anni e massimo tra i 60 e i 64 anni nella razza bianca e tra 80 e 84 anni nella razza nera. L'incidenza cruda del carcinoma endometriale in Europa viene stimata pari a 16 casi/100.000 donne/anno (range 13–24). La mortalità è del 4–5/100 000/anno. Il rischio nell'arco della vita di sviluppare un carcinoma endometriale è del 1.7-2%, ma i tassi di incidenza standardizzati per età della maggior parte dei paesi sviluppati dimostrano una continua ascesa.
Il tipo I (tumore endometriode) è correlato all'esposizione non controbilanciata agli estrogeni. Per il più aggressivo tipo II (tipicamente carcinoma sieroso e a cellule chiare) solo l'età e la precedente radioterapia dell'utero sono stati identificati come fattori di rischio. (Emons and Kimmig, J Cancer Res Clin Oncol. 2009).
Nella maggior parte dei casi la diagnosi viene fatta negli stadi iniziali perché frequentemente la malattia si presenta precocemente con un sanguinamento. Circa il 70% delle donne in menopausa con un sanguinamento uterino hanno una diagnosi di natura benigna ma nel 15% circa dei casi la diagnosi è di patologia maligna. Nel rimanente 15% dei casi la diagnosi è di iperplasia endometriale che include un largo spettro di lesioni, da lievi e reversibili iperproliferazioni dell'endometrio a immediati precursori del carcinoma.
I punti fondamentali per stabilire la prognosi del carcinoma endometriale sono:

- Istotipo
- Grading
- Profondità di invasione del miometrio
- Estensione al canale cervicale
- Invasione degli spazi linfo-vascolari

Sono tutti elementi che vengono valutati sul pezzo operatorio e, in effetti, la stadiazione FIGO del carcinoma endometriale, definita a Rio de Janeiro nel 1988, prevede la stadiazione chirurgica della malattia.
Per quanto riguarda il grading istologico, circa la metà di tutti i cancri dell'endometrio è costituita da carcinomi ben differenziati (G1), il 30-35% è co-

stituita da carcinomi moderatamente differenziati (G2), e solo il 15-20% da carcinomi scarsamente differenziati (G3).
L'isteroscopia permette di definire la diagnosi di carcinoma endometriale e di valutare un importante fattore prognostico e cioè l'estensione della malattia alla cervice uterina.

Ruolo dell'isteroscopia per il carcinoma endometriale

L'isteroscopia è la tecnica più affidabile per l'esplorazione della cavità uterina e riveste un ruolo fondamentale nella diagnostica e lo staging del carcinoma endometriale.
Aspetti isteroscopici
Qualunque sia il mezzo di distensione impiegato, CO2 o liquido, il carcinoma dell'endometrio ha delle particolarità che ne permettono il riconoscimento alla semplice esplorazione della cavità.
Per quanto riguarda la localizzazione questa può essere:
- diffusa: quando le lesioni atipiche interessano una parte più o meno estesa della cavità. Questa localizzazione è propria dei tumori endometriodi che originano nella maggior parte dei casi su di un substrato di iperplasia endometriale e spesso è impossibile distinguere isteroscopicamente le aree già carcinomatose da quelle di iperplasia complessa e atipica.
- focale: tale localizzazione è più propria dei tumori endometriali di tipo II, nei quali la neoplasia parte da una determinata zona della cavità e la restante parte della stessa è rivestita da mucosa atrofica.
I principali criteri diagnostici dell'adenocarcinoma all'isteroscopia sono:
- Proliferazioni polipoidi-esofitiche
- Vegetazioni di varia dimensione
- Ponti con vascolarizzazione atipica
- Aspetti papillari e/o cerebroidi
- Aree di necrosi
- Marcate atipie vascolari con vasi a decorso irregolare che hanno perso la tipica suddivisione arboriforme, ma che spesso appaiono dilatati, con improvvise variazioni di calibro ed ectasie.
L'impiego del mezzo di distensione liquido permette il galleggiamento (floa-

ting) delle suddette lesioni e quindi un più facile riconoscimento e valutazione delle anomalie endometriali (Fig. 1 e 2).
Nei casi avanzati è possibile riscontare aree di necrosi o la presenza di raccolte fluide in cavità uterina come piometra ed ematometra con coaguli.
Sulla base dei suddetti criteri sia nel caso di una forma focale che nel caso di una forma diffusa di carcinoma endometriale l'isteroscopia diagnostica permette una corretta diagnosi e valutazione della lesione.
L'isteroscopia infatti ha un'elevata accuratezza diagnostica per la diagnosi di carcinoma endometriale. Clark e coll in una review comprendente più di 26.000 donne dimostrarono che in donne in menopausa con sanguinamento uterino con un rischio stimato di 3.9 di avere un cancro endometriale un'isteroscopia positiva aumenta a 71.8 il rischio di malattia mentre una diagnosi negativa lo riduce a 0.6.
L'isteroscopia per la diagnosi di carcinoma endometriale ha una sensibilità del 90-93%, una specificità del 94-99%, valore predittivo positivo e negativo di 92-98% e 96-99% con un'accuratezza del 89-94% (Marchetti & Litta, Eur J Gynaecol Oncol 2002; Guida M et al., Tumori 2003)
L'isteroscopia nel contempo permette l'esecuzione di una biopsia endometriale sotto guida visiva. In alternativa dopo l'isteroscopia è possibile effettuare biopsie cieche (cannula di Novak) ma mirate, cioè dirette in particolari aree della cavità che erano state individuate come quelle con maggiore grado di atipia all'esplorazione visiva.
Recentemente tecniche di esplorazione della cavità uterina utilizzanti frequenze di luce particolari hanno aperto nuove prospettive diagnostiche soprattutto per il riconoscimento delle lesioni pre-neoplastiche. L'isteroscopia diagnostica con tecnica Narrow band imaging (NBI) impiega due discrete bande di luce: una blu a 415 nm e una verde a 540 nm. Con tali lunghezze d'onda la visualizzazione della rete vascolare e della superficie della mucosa sono risaltate e quindi è possibile studiare e riconoscere aree atipiche che possono sfuggire all'osservazione con luce tradizionale. L'isteroscopia NBI offre una più elevata sensibilità nella diagnosi di endometrio proliferativo, endometrite cronica, iperplasia a basso rischio e iperplasia ad alto rischio (Fig. 3).
E' stato tentata senza successo la correlazione tra aspetti isteroscopici e grading istologico del carcinoma endometriale. Infatti se può essere facile so-

spettare una forma ben differenziata nei casi il tumore origini da un endometrio iperplastico e l'aspetto dell'area carcinomatosa non sia marcatamente dissimile da quella delle aree con semplice iperplasia è similmente facile sospettare una forma scarsamente differenziata in caso di tumore nato in una cavità spoglia di mucosa magari con vegetazioni ramificate e aspetti papilliferi (Fig.4.5.6), bisogna sottolineare che la diagnosi di grading è solo cito-patologica e l'isteroscopia non può certamente sostituirsi a questa.



Fig. 1 Adenocarcinoma endometriode come appare all'isteroscopia con mezzo di distensione liquido



Fig. 2 Adenocarcinoma endometriode come appare all'isteroscopia con mezzo di distensione gassoso



Fig. 3 Isteroscopia NBI







Fig. 4,5,6. Immagini di carcinoma endometriale con aspetti convoluti, vegetazioni e aspetti arborescenti. In tutti i casi la struttura endometriale è completamente sovvertita, le neoformazioni mostrano aspetti bizzarri e chiare atipe vascolari.

Staging

Uno dei punti cruciali della stadiazione pre-operatoria rimane la valutazione dell'estensione del carcinoma endometriale alla cervice uterina, che fu descritta per la prima volta da Heyman nel 1941, e che si realizza nel 10-15% di tutti i casi di carcinoma endometriale (Fig. 7).

L'interessamento del canale cervicale aumenta il rischio di metastasi ai linfonodi para-aortici, richiede un maggiore sforzo terapeutico e modifica sostanzialmente la prognosi, soprattutto in caso di infiltrazione dello stroma.

Le tecniche diagnostiche correntemente utilizzate negli anni per valutare il coinvolgimento cervicale sono diverse ma tutte hanno generato numerose controversie sulla loro reale accuratezza.

Cicinelli nel 2008 ha confrontato l'affidabilità dell'isteroscopia diagnostica, dell'ecografia-tv (TVS) e della Risonanza Magnetica Nucleare (MRI) per verificare la presenza di coinvolgimento cervicale nel carcinoma endometriale su un campione di 100 pazienti. L'isteroscopia diagnostica ha mostrato la più elevata sensibilità rispetto a TVS e MRI, una specificità simile a MRI e più elevata rispetto a TVS ed un'accuratezza diagnostica simile a MRI e più elevata rispetto a TVS. L'isteroscopia ha mostrato inoltre un potere predittivo negativo superiore a quello delle altre metodiche (98%). L'isteroscopia pertanto permette di escludere l'interessamento del canale cervicale in maniera molto affidabile.



Fig. 7. Valutazione dell'interessamento del canale cervicale

Rischi dell'isteroscopia

Dati discordanti della letteratura riportano un rischio di disseminazione in cavità peritoneale di cellule endometriali in donne con carcinoma endometriale dopo isteroscopia diagnostica (Nagele et al, Hum Reprod 1999; Keith et al, Gynecol Oncol 2002; Rose et al, Gynecol Oncol 1998; Badley et al, Obstet Gynecol 2004; Obermair et al, Cancer 2000).
Il rischio sembrerebbe maggiore quando si impiega la soluzione salina come mezzo di distensione in quanto al contrario del gas il liquido può rappresentare un vettore per il trasporto delle cellule dalla cavità uterina alla cavità peritoneale.
Fattore critico per evitare il rischio di diffusione peritoneale è di effettuare l'isteroscopia con pressioni basse (<60-70 mmHg), inferiori a quella di apertura delle tube (Selvaggi et al 2003).
Bisogna peraltro sottolineare che l'eventuale trasporto di cellule endometriali durante l'isteroscopia non ha lo stesso valore della positività citologica peritoneale in seguito a evoluzione della malattia.
Cicinelli nel 2010 ha confrontato l'incidenza di recidive pelviche in 140 donne con carcinoma endometriale in fase iniziale (stage IA,IB) di cui 70 sono state e 70 non sono state sottoposte ad isteroscopia diagnostica prima dell'intervento con mezzo di distensione liquido a bassa pressione. Le pazienti sono state sottoposte a follow-up ogni 6 mesi per 5 anni e non è stata osservata una differenza significativa tra i 2 gruppi nel tasso di recidive (5.7% e 8.5% dei casi nel gruppo di donne sottoposte a isteroscopia e nei controlli, rispettivamente). Dopo un follow-up di 62 mesi sono state diagnosticate 2 (2.85 %) recidive pelviche nel gruppo isteroscopico e 3 (4.28%) nel gruppo di controllo. La sopravvivenza globale e la malattia libera da ricorrenza confrontate attraverso le curve di Kaplan–Meier non sono risultate significativamente differenti nei due gruppi.
In conclusione, l'isteroscopia a liquido con pressioni endouterine non superiori a 70 mmHg nella stadiazione pre-operatoria del carcinoma endometriale non aumenta il rischio di disseminazione di cellule endometriali o il rischio di recidive pelviche. Essa non sembra modificare la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da malattia ed il tasso di recidive, sebbene trials

multicentrici randomizzati ed un follow-up a lungo termine siano necessari per valutare i risultati a lungo termine di questa procedura.

Bibliografia

1. *Heyman J, Reuterwell O, Brenner S. The radiumhemmet axperience with radiotherapy in cancer of the corpus of the uterus. Acta Radiol 1941; 22: 14-98.*
2. *Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD et al. Prognosis and treatment of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 679-6.*
3. *Leminem A, Forss M, Lehtovirta P. Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement: accuracy of diagnostic procedures, clinical course, and prognostic factors. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74:61-66.*
4. *Morrow CP, DiSaia PJ, Townsend DE. Current management of endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1973; 42: 399-406.*
5. *Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 1984; 63: 825-832.*
6. *Kadar N, Malfetano JH,Homesley HD. Determinants of survival of surgically stages patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy. Obstet Gynocol 1992; 80:655-659.*
7. *Boente MP, Yordan EL jr, McIntosh DG et al. Prognostic factor and long term survival in endometrial adenocarcinoma with endocervical involvement . Gynecol Oncol 1993; 51:316-322.*
8. *Weiner J, Bigelow B, Demoupulos PI et al. The value of endocervical sampling in the staging of endometrial carcinoma. Diagn Gynecol Obstet 1980; 2: 265-268.*
9. *Toki T, Oka k, Nakajama K et al. A comparative study of pre-operative procedures to assess the endometrial carcinoma. Br J Obstet Gynecol 1998; 5: 512-516.*
10. *Vuento MH,Pirhonen JP, Makinen JI et al. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. Brit J Obstet Gynecol vol 106, jan 1999, 14-20.*
11. *Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B et al. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI. Gynecol Oncol 2008; 111: 55-61.*

12. *Cicinelli E, Comi N, Scorcia P et al. Hysteroscopy for diagnosis and treatment of endometrial carcinoma precursor. Eur J Gynec Oncol XIV. N 5, 1993.*
13. *Gabrielli S, Marabini A, Bovini M et al. Transvaginal sonography vs hysteroscopy in the preoperative staging of endometrial carcinoma. Ultrasound Obstet Gynecol; 1996: 443-446.*
14. *Garuti G, De Giorgi O,Sambruni I et al. Prognostic significance of hysteroscopic imaging in endometrioid endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 2001; 81: 408-413.*
15. *Keith WK, Cheung TH, Yim SF et al. Preoperative hysteroscopic assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a retrospective study. Gynecol Oncol 2001; 82: 279-282.*
16. *Keith WK, Cheung TH, Yim SF et al. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. Gynecol Oncol 2002; 84: 394-398.*
17. *Leveque J, Goyat F, Dugast J et al. S. Value of peritoneal citology after hysteroscopy in surgical stage I adenocarcinoma of the endometrium. Oncol Rep 1998; 5: 713-5.*
18. *Nagele F, WieserF, Deery A et al. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. Hum Reprod, vol. 14, No 11, 2739-2742, nov 1999.*
19. *Revel A, Tsafrir A, Anteby SO et al. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? Obst Gyn Surv. 2004; 59: 280-4.*
20. *Biewenga P, de Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? Gynecol Oncol 2004; 93: 194-8.*
21. *Selvaggi L, Cormio G,Ceci O et al. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. Int J Gyn Cancer 2003; 13: 223-7.*
22. *Arikan G, Reich O, Weiss U et al. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? Gynecol Oncol 2001; 83: 221-6.*
23. *Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE et al. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. Gynecol Oncol 2000; 79: 55-8.*

24. *Obermair A, Geramou M, Gucer F et al. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients. Intern J Gynecol Cancer 2000; 10: 275-279.*
25. *Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G et al. Risk of long-term pelvic recurrences after fluid minihysteroscopy in women with endometrial carcinoma: a controlled randomized study. Menopause. 2010 Jan 14 [Epub ahead of print].*
26. *Trimble CL, Kauderer J, Zaino R et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006; 106: 812-9.*
27. *Vincent BD, Fraig M. A pilot study of narrow-band imaging compared to white light bronchoscopy for evaluation of normal airways and premalignant and malignant airways disease. Chest 2007; 131:1794-9.*
28. *Sano Y, Horimatsu T. Magnifying observation of microvascular architecture of colorectal lesions using a narrow-band imaging system. Dig Endosc 2006; 18:44-51.*
29. *Muto M, Horimatsu T. Narrow-band imaging of the gastrointestinal tract. J Gastroenterol 2009; 44: 13-25*
30. *Watanabe A, Taniguchi M. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138:446-51.*
31. *Farrugia M, Nair MS, Kotronis KV. Narrow band imaging in endometriosis. J Minim Invasive Gynecol 2007; 14: 393-394.*
32. *Surico D, Vigone A. Narrow band imaging in endometrial lesions. J Minim Invasive Gynecol. 2009; 16:9-10.*
33. *Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, et al. Reliability of narrow-band imaging (NBI) hysteroscopy: A comparative study. Fertil Steril 2010 Feb 20. [Epub ahead of print].*
34. *Clark TJ, Voit D, Gupta JK et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. JAMA 2002; 288: 1610-21*
35. *Bramante S, Guida M, Sparice S et al. Hysteroscopy in the diagnosis of endometrial carcinoma. Tumori 2003; 89: 237-8.*
36. *Marchetti M, Litta P, Lanza P et al. The role of hysteroscopy in early diagnosis of endometrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2002; 23: 151-3.*
37. *Dotto JE, Lema B, Dotto JE Jr et al. Classification of microhysteroscopic images and their correlation with histologic diagnoses. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2003; 10: 233-46.*

38. *Rose P, Mendelsohn G, Kornbluth I. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1998; 71:145-146.*
39. *Bradley WH, Boente MP, Brooker D, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. Obstet Gynecol 2004; 104:1030-1033.*

CAPITOLO 8

COMPLICANZE DELL'ISTEROSCOPIA DIAGNOSTICA E LORO PREVENZIONE

Introduzione

L'isteroscopia adeguatamente condotta, sotto precise indicazioni e in assenza di controindicazioni è priva di complicanze. Tuttavia, se non si usa una tecnica adeguata nell'introduzione dell'isteroscopio all'interno del canale cervicale e dell'utero le complicanze ci possono essere e possono essere potenzialmente gravi, come la perforazione uterina. Attualmente anche il dolore durante l'esame potrebbe essere considerato una complicanza dato che l'obbiettivo di una moderna isteroscopia diagnostica è di effettuare una corretta diagnosi di patologie uterine senza evocare dolore nella paziente e causando il minimo discomfort.

Dolore durante l'esame

Considerazioni anatomiche: Il plesso del nervo ipogastrico inferiore decorre lateralmente all'utero ed alla vagina nel legamento utero-sacrale e cardinale. Questo plesso contiene fibre del simpatico dei nervi splancnici e del tronco toracolombare e del parasimpatico del tronco craniosacrale. Si possono individuare 3 porzioni: il plesso vescicale anteriore, il plesso utero-vaginale (conosciuto come plesso di Frankenhauser) e il plesso medio-rettale. Il plesso di Frankenhauser innerva la parte caudale del corpo uterino, la cervice e la parte craniale della vagina. Decorre sulla superficie dorso mediale dei vasi uterini alle ore 3 e 9 entro il legamento cardinale a livello della cervice. I nervi del complesso uterosacrale si inseriscono alle ore 4 e 8 della parte posteriore dell'utero. Non è chiaro se le fibre afferenti del dolore della parte posteriore dell'utero decorrano nel plesso di Frankenhauser o se siano presenti nel fascio neurovascolare del legamento infundibulopelvico.

Motivi del dolore all'isteroscopia

La distensione della cavità uterina causa discomfort e dolore. Pertanto minore è la pressione utilizzata per il mezzo di distensione minore è il discomfort. Generalmente è necessaria una pressione minima di 30 mmHg per separare e visualizzare le pareti uterine. Pertanto è fondamentale per una corretta isteroscopia diagnostica utilizzare la pressione minima necessaria. Uno studio prospettico randomizzato che ha confrontato la CO_2 rispetto alla soluzione fisiologica come mezzo di distensione ha evidenziato minor dolore pel-

vico e mancanza di dolore alla spalla con la fisiologica. Indipendentemente dal mezzo di distensione il discomfort è peggiore nelle nullipare che nelle pluripare. Il diametro dell'isteroscopio ha un impatto sul dolore e sull'efficacia e l'esecuzione della biopsia aumenta il dolore. Un appropriato counselling prima e durante la procedura è fondamentale nel migliorare l'accettabilità dell'esame.
L'approccio vaginoscopico rendendo l'esame ben tollerato da quasi tutte le pazienti ha eliminato completamente la necessità di premedicazioni e/o analgesia.

Complicanze traumatiche

Le complicanze traumatiche comprendono la lacerazione cervicale, la perforazione, l'emorragia e l'infezione.
La lacerazione della cervice uterina è una complicanza riportata con l'approccio all'isteroscopia diagnostica con CO_2 con speculum e pinza da collo. Se si applicava un'eccessiva trazione il collo poteva lacerarsi. Una perdita di sangue poteva anche verificarsi in caso di introduzione dello strumento senza contemporanea visione per trauma dell'endocervice o della cavità uterina. Attualmente, la tecnica è cambiata e l'approccio vaginoscopico con l'uso della soluzione fisiologica e l'introduzione dell'isteroscopio con tecnica no-touch nel canale cervicale rende la lacerazione cervicale molto rara. Nel caso di orifizi cervicali puntiformi o con diametro inferiore al diametro dell'isteroscopio usato (< 3 mm) è possibile che con la pressione dell'estremità dell'isteroscopio o mediante l'uso di forbici isteroscopiche allo scopo di permettere l'introduzione dello strumento si possa provocare un piccolo sanguinamento peri-orifiziale. Tale piccolo sanguinamento non impedisce l'esecuzione dell'esame e si risolve spontaneamente in pochi minuti.
L'infezione non è frequente, particolarmente se si escludono dall'esame le pazienti affette da infezione vaginale, cervicale, uterina o pelvica. Alcuni centri utilizzano la somministrazione profilattica di antibiotici prima o immediatamente dopo un'isteroscopia diagnostica. Gli antibiotici più usati sono i macrolidi in quanto attivi anche contro la clamidia ed il micoplasma. Teoricamente un'infezione potrebbe essere introdotta da un isteroscopio impropriamente sterilizzato. L'evenienza è rara ed è evitabile in maniera assoluta con una appropriata sterilizzazione o l'utilizzo di isteroscopi monouso.

La frequenza della perforazione uterina nell'isteroscopia diagnostica è sconosciuta e stimata inferiore all'1 per mille. Le perforazioni uterine in caso di dilatazione e curettage hanno un tasso del 6-13 per mille, mentre l'introduzione di cannule di plastica tipo Vabra presenta un tasso di perforazione del 4 per mille. La perforazione uterina in corso di isteroscopia diagnostica potrebbe verificarsi durante l'esplorazione della cavità uterina o durante una eventuale dilatazione cervicale quando l'isteroscopio venga inserito forzatamente senza la visione o quando la lente è ostruita da sangue, muco o frustoli e l'isteroscopio vada a diretto contatto con la parete uterina senza controllo da parte dell'operatore. Condizioni predisponenti alla perforazione uterina sono la stenosi cervicale serrata, l'utero iperantiversoflesso o iperretroversoflesso, l'utero atrofico postmenopausale, l'ipoplasia uterina, il carcinoma endometriale. La stenosi cervicale può essere riscontrata nelle pazienti che si sono sottoposte a chirurgia del collo dell'utero. Generalmente, la perforazione è dovuta ad errori di tecnica in quanto in una corretta esecuzione di una isteroscopia diagnostica la progressione dello strumento deve essere sempre sotto visione. Peraltro, essendo oramai la procedura ambulatoriale con la paziente sveglia, che nella maggior parte dei casi non ha assunto analgesici, la perforazione uterina potrebbe avvenire esclusivamente con una tecnica errata e causando un intenso dolore alla paziente. La direzione dell'introduzione dello strumento dipende dall'angolo della visione determinato dalla angolazione della lente. La maggior parte degli isteroscopi rigidi utilizzati nella diagnostica presenta una lente a 30° (Isteroscopio di Bettocchi, Karl Storz). Perciò quando lo strumento è introdotto nella cervice l'orifizio uterino interno deve essere tenuto alle ore 6 nello schermo per poter procedere senza toccare le pareti del canale. La conoscenza e la comprensione della visione obliqua a 30° è fondamentale per evitare le complicanze durante l'introduzione e per non causare dolore alla paziente. Altri isteroscopi hanno una visione a 10° (Versascope, Gynecare) e pertanto l'introduzione deve avvenire tenendone conto.

Trattamento della perforazioni

Nel caso di perforazione uterina è opportuno sospendere l'esame accertando la sede della perforazione e la presenza di dolore nella paziente. L'osser-

vazione della paziente per alcune ore, in caso di assenza di sintomi, risulta opportuna. Nella maggior parte dei casi non è necessario un trattamento attivo a meno che non sia presente una emorragia. La paziente deve essere monitorizzata con controlli della pressione arteriosa, valori seriati di ematocrito ed emoglobina e di possibili segni di addome acuto. E' indicata in tutte le pazienti con tale complicanza un'antibiotico profilassi per via parenterale. Una laparoscopia eventualmente effettuata d'urgenza è indicata soprattutto in caso di perforazioni uterine laterali che presentano un rischio di lesioni dei vasi parametriali.

Conclusioni

L'isteroscopia diagnostica è una procedura ambulatoriale gravata da una incidenza di complicanze molto bassa. La tecnica, la strumentazione e l'esperienza dell'operatore consentono di effettuare l'esame in regime ambulatoriale in sicurezza e con il minimo discomfort della paziente. Pertanto la prevenzione delle complicanze è possibile con un adeguato training dell'operatore che consenta il raggiungimento delle conoscenze teorico-pratiche necessarie e sufficienti per la corretta esecuzione dell'esame che associ ad una ottima possibilità di individuazione e caratterizzazione delle patologie uterine un minimo discomfort per la paziente.

Bibliografia

1. *Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al. What does diagnostic hysteroscopy mean today? The role of the new techniques. Curr Opin Obstet Gynecol 2003; 15(4): 303-308.*
2. *Litta P, Bonora M, Pozzan C et al. Carbon dioxide versus normal saline in outpatient hysteroscopy. HumReprod 2003; 11: 2446-2449.*
3. *Abbott J, Hawe J & Phillips G. A prospective evaluation of pain and acceptability during outpatient flexible hysteroscopy and endometrial biopsy. Gynaecol Endosc 2002; 11: 37-41.*
4. *Cicinelli E, Parisi C, Galantino P et al. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. Fertil*

Steril 2003; 80: 199–202.

5. *Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997;4:255–8.*
6. *Paschopoulos M, Paraskevaidis E, Stefanidis K, Kofinas G, Lolis D. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997;4:465–7.*
7. *Cicinelli E. Diagnostic minihysteroscopy with vaginoscopic approach: rationale and advantages. J Minim Invasive Gynecol 2005;12:396–400.*
8. *Valle RF, Sciarpa JJ. Current status of hysteroscopy in gynaecological practice. Fertil Steril 1979; 32:619.*
9. *Di Spiezio Sardo A, Taylor A, Tsirkas P et al. Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5,000 outpatient hysteroscopies 2008; 89: 438-443.*
10. *Grimes DA. Diagnostic dilatation and curettage. A reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1982; 142:1.*
11. *Berek JS. Anatomical and clinical correlates of uterine perforation. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 181-184*
12. *Angioni S, Loddo A, Milano F et al. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with AUB. A prospective study on outpatients hysteroscopy and blind biopsies. J Minim Invasive Gynecol. 2008 Jan-Feb;15(1):87-91.*

CAPITOLO 9

INDICAZIONI, LIMITI E PROSPETTIVE DELLA MINISTEROSCOPIA OPERATIVA

Introduzione

Durante gli anni Novanta, l'isteroscopia ha visto il sorgere e l'affermarsi di una nuova filosofia, la "*see & treat hysteroscopy*", definita anche "*isteroscopia operativa ambulatoriale*". Questa nuova filosofia elimina la distinzione tra fase diagnostica e fase operativa, introducendo il concetto di una singola procedura ambulatoriale in cui la fase terapeutica è perfettamente integrata nel work-up diagnostico. La possibilità per gli isteroscopisti di visualizzare la cavità uterina e, nello stesso contesto, di effettuare biopsie delle lesioni sospette e/o di trattare eventuali patologie presenti, senza la necessità di alcuna premedicazione analgesica od anestesia, offre vantaggi non trascurabili sia per il ginecologo che per la paziente.

Gli strumenti operativi meccanici (forbici, pinza da biopsia, pinza da presa) hanno rappresentato per lungo tempo l'unica possibilità per eseguire procedure operative in regime ambulatoriale. Tuttavia, l'impiego di tali strumenti permetteva il trattamento soltanto di un numero limitato di patologie endocavitarie, e comunque di diametro minore di quello dell'orifizio uterino interno.

Recentemente, l'introduzione di un rivoluzionario sistema elettro-chirurgico bipolare, chiamato "Versapoint", specificamente dedicato all'isteroscopia, ha favorito la diffusione sempre più capillare della isteroscopia operativa ambulatoriale.

Infatti, con l'utilizzo di elettrodi bipolari del calibro di 5 Fr (Fig. 1), da inserire nel canale operativo dei moderni isteroscopi operativi ambulatoriali, il numero di patologie che possono essere trattate in modo efficace e sicuro in un contesto ambulatoriale è aumentato drasticamente, riservando il resettore e la sala operatoria ad un minor numero di casi.



Fig.1 Elettrodi bipolari del sistema Versapoint (Gynecare, Ethicon)

Indicazioni

La possibilità di eseguire l'isteroscopia ambulatorialmente non solo con finalità puramente diagnostiche, ma anche operative, ne ha notevolmente aumentato le indicazioni. Nel 2002 Bettocchi ha proposto uno schema delle indicazioni per il trattamento isteroscopico ambulatoriale delle patologie uterine, prima e dopo l'introduzione della tecnologia bipolare (Fig. 2).

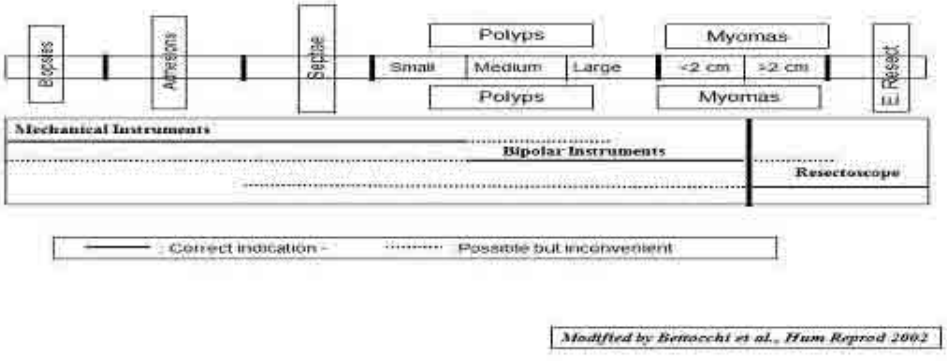


Fig.2 Indicazioni della mini-isteroscopia operativa proposte da Bettocchi e coll (2002)

Il razionale alla base della possibilità di eseguire procedure operative in regime ambulatoriale senza l'uso di analgesia o anestesia risiede nelle caratteristiche anatomiche dell'utero; infatti, l'innervazione sensitiva dell'utero parte dallo strato miometriale, mentre l'endometrio ed il tessuto fibrotico eventualmente presente non sono innervati.

Gli strumenti miniaturizzati meccanici permettono di eseguire biopsie endometriali mirate, di trattare polipi endometriali con diametro minore dell'orificio uterino interno, di eseguire sinechiolisi e di trattare piccoli setti.
La possibilità di disporre di elettrodi bipolari miniaturizzati per il taglio, la vaporizzazione e la coagulazione mirata dei tessuti, ha consentito di trattare in ambito ambulatoriale anche formazioni polipoidi di diametro maggiore dell'orifizio uterino interno, attraverso tagli progressivi delle formazioni stesse. Parimenti, le formazioni miomatose, fino a 1,5 cm di diametro, inaccessibili agli strumenti da taglio meccanici a causa della consistenza altamente fibrotica, possono essere agevolmente sezionate con l'elettrodo bipolare e poi asportate con gli strumenti meccanici.

Attuali limiti della mini-isteroscopia operativa

Sebbene sia ben acclarato che l'isteroscopia ambulatoriale diagnostica, con un tasso di successo quasi pari al 100%, rappresenti il gold standard per la valutazione della cavità uterina, la percentuale di ginecologi che esegue tale procedura continua ad essere limitata. Tale già esigua percentuale si riduce ulteriormente quando si prende in considerazione il numero di ginecologi che preferisce rimuovere lesioni benigne in ambito ambulatoriale piuttosto che in sala operatoria.
Alcune, tra le ragioni che sono state addotte per giustificare una tanto scarsa quanto ingiustificata adesione alla filosofia *"see & treat"*, sono le seguenti:
1. La convinzione che soltanto un numero limitato di pazienti potrebbe trarre beneficio dalla procedura: non ci sono ragioni scientifiche a supporto di tale convinzione, dal momento che è stato dimostrato che tutte le pazienti che non possono o non vogliono essere sottoposte ad anestesia generale o locale, come anche quelle pazienti vergini che desiderano preservare l'integrità imenale, possono essere trattate mediante isteroscopia ambulatoriale. Infatti, al giorno d'oggi l'isteroscopia ambulatoriale dovrebbe essere preferita nella maggior parte dei casi in cui si sospetti un'anomalia, maggiore o minore, della cavità uterina (anche in pazienti asintomatiche).
2. La necessità di eseguire due procedure in quelle pazienti che necessitano di un trattamento chirurgico in sala operatoria: la più comune preoccu-

pazione della gran parte dei ginecologi nasce dalla convinzione che la paziente che necessiti di un qualsivoglia trattamento chirurgico, ovvero quella nella quale venga diagnosticata una lesione da trattare, debba sottoporsi a due distinte procedure. Tuttavia, la moderna tecnologia isteroscopica ha reso possibile la diagnosi ed il trattamento della maggior parte delle patologie intrauterine in una unica procedura ambulatoriale.

3. Alto investimento economico iniziale con esiguo rimborso: è innegabile che la strumentazione necessaria per eseguire una isteroscopia operativa ambulatoriale costituisca un investimento importante e che il rimborso dipenda primariamente dall'ubicazione e dal numero di pazienti che si sottopongono a tale indagine. Ad ogni modo, considerando complessivamente tempi e costi, si può affermare che è sicuramente molto più conveniente eseguire una rapida isteroscopia *"see and treat"* in regime ambulatoriale piuttosto che portare una paziente in sala operatoria.

4. Il presunto elevato livello di esperienza necessario per eseguire una procedura operativa in ambito ambulatoriale: l'esperienza ha dimostrato che l'isteroscopia operativa ambulatoriale non è una tecnica difficile e che la curva di apprendimento può essere ulteriormente ridotta mediante: un training supervisionato, un'appropriata conoscenza delle tecniche e della strumentazione, l'utilizzo di mini-isteroscopi ad elevato potere risolutivo. Una nuova generazione di isteroscopisti, abituata all'uso dei moderni isteroscopi e capace di utilizzare gli strumenti operativi da 5 o 7 Fr si sta infatti rapidamente formando.

Allo stato attuale, la sensazione di disagio, talora di dolore, che la paziente avverte durante la procedura, rappresenta il principale fattore limitante la diffusione dell'isteroscopia operativa ambulatoriale. Purtroppo, l'isteroscopia continua infatti ad essere percepita dalla maggior parte delle pazienti come una tecnica invasiva e dolorosa; ecco perché molte di esse ancora preferiscono l'approccio in sala operatoria, credendolo indolore.

Inoltre, sono spesso gli stessi ginecologi responsabili della scarsa diffusione delle procedure operative ambulatoriali, in primis per il timore di suscitare dolore nelle pazienti e poi per la preoccupazione di non essere all'altezza di eseguire l'esame in un contesto in cui la paziente, sveglia e vigile, è perfettamente in grado di osservare e giudicare il loro operato.

Il dolore durante l'isteroscopia è primariamente dovuto a: (1) l'introduzione dell'isteroscopio attraverso il canale cervicale, specialmente quando viene spinto ad attraversare l'orifizio uterino interno; (2) l'attività contrattile del miometrio causata dalla distensione della cavità prodotta dal mezzo di distensione; (3) la stimolazione diretta delle pareti uterine quando vengono a contatto con lo strumento.

Nell'ultimo decennio, gli sforzi della ricerca nel campo dell'isteroscopia, sono stati indirizzati alla ottimizzazione della procedura e alla conseguente minimizzazione del disagio delle pazienti. In particolare, gli elementi che hanno notevolmente contribuito ad aumentare l'accessibilità e l'accettabilità della miniisteroscopia operativa, rendendola una procedura quasi indolore, veloce e scevra da complicanze, sono: l'utilizzo della soluzione salina come mezzo di distensione; la disponibilità di mini isteroscopi ad alta risoluzione; l'introduzione di una tecnica raffinata per l'inserimento dell'isteroscopio nell'orifizio uterino esterno, che risulta meno traumatica per la paziente (approccio vaginoscopico).

L'approccio vaginoscopico, proposto da Bettocchi nel 1995, non necessita dell'utilizzo di uno speculum vaginale e di una pinza da collo. La vagina, essendo una cavità virtuale, può essere anch'essa distesa dal mezzo di distensione liquido erogato dall'isteroscopio, posizionato nella parte più profonda della vagina, alla stessa pressione di 30-40 millimetri di mercurio che verrà poi utilizzata per la distensione della cavità uterina. Successivamente l'endoscopio verrà guidato verso l'orifizio uterino esterno ed il canale cervicale.

Numerosi studi retrospettivi e randomizzati hanno dimostrato che l'approccio vaginoscopico è altamente efficace e più veloce dell'approccio tradizionale, rispetto al quale ha anche il vantaggio di una riduzione del disagio della paziente.

La riduzione del dolore è legata essenzialmente alle modifiche introdotte nella prima fase della procedura: mentre infatti la distensione vaginale con mezzo liquido è indolore, l'introduzione dello speculum, finanche del più piccolo, risulta generalmente mal tollerata dalla paziente. Questo elemento acquista particolare rilevanza in considerazione del fatto che le pazienti che si sottopongono all'isteroscopia sono spesso molto ansiose; pertanto, riducendo la sensazione dolorosa durante la prima fase della procedura, è verosimile attendere una migliore compliance globale.

L'approccio vaginoscopico richiede, oltre che una buona conoscenza della fisica e della strumentazione utilizzata, anche una certa abilità da parte dell'operatore che deve essere in grado di correlare l'immagine sullo schermo con la reale posizione dell'isteroscopio.
Infatti, l'immagine prodotta da uno isteroscopio con ottica a visione foro-obliqua non dovrebbe apparire al centro dello schermo, bensì nella sua metà inferiore; solo in questo caso saremo sicuri che l'isteroscopio sarà perfettamente allineato con l'asse longitudinale medio del canale cervicale.
Ovviamente un'alta compliance della paziente durante la procedura ambulatoriale rappresenta il pre-requisito chiave non solo per giungere ad una corretta diagnosi, ma anche per avere la possibilità di trattare successivamente le patologie eventualmente riscontrate all'interno della cavità uterina.

Prospettive della mini-isteroscopia operativa

Recentemente, grazie agli ulteriori sviluppi tecnologici e all'aumentata esperienza degli operatori, anche altre lesioni o condizioni patologiche uterine, cervicali e vaginali sono state trattate con successo in regime ambulatoriale, aprendo nuove prospettive terapeutiche nel campo della ministeroscopia operativa (Tab. 1).

Sterilizzazione tubarica - Ubeda et al., 2004 - Litta P et al., 2005 - Duffy et al., 2005 - Nichols et al.,2006 - Mino et al., 2007 - Sinha et al, 2007 - Lopes et al.,2007 - Arjona et al.,2008
Metroplastica -Bettocchi et al, 2008
Resezione di polipo vaginale fibro-epiteliale -Guida M. et al., 2008
Resezione di setto longitudinale vaginale -Di Spiezio Sardo et al., 2007
Ablazione del moncone cervicale -Pontrelli et al., 2008

Office preparation of partial intramural myomas (OPPIUM) - Bettocchi et al., 2009
Asportazione di tessuto trofoblastico -Jimenez et al., 2009
Svuotamento di ematometra **-** Di Spiezio Sardo et al., 2009

Tab 1 - La nuove frontiere della isteroscopia operativa ambulatoriale (dal 2003 ad oggi).

Conclusioni

E' oramai condiviso che l'isteroscopia operativa ambulatoriale rappresenti una procedura sicura e fattibile, posto che si abbia una strumentazione adeguata, un appropriato training e un'adeguata conoscenza delle tecniche chirurgiche.

Soddisfatte tali condizioni, oggi è possibile offrire alla paziente un trattamento efficace e indolore che:

1) eviti l'anestesia, locale o generale, ed i rischi e la morbilità ad essa associati.
2) renda possibili minore tempo di permanenza in ospedale e un più rapido ritorno alla mobilità e all'attività lavorativa
3) riduca i costi relativi al personale dedicato e all'utilizzo della sala operatoria
4) riduca le liste d'attesa per la chirurgia maggiore, evitando il ricorso alla sala operatoria in caso di procedure minori.

Per tutte queste ragioni la mini-isteroscopia operativa ambulatoriale rappresenta uno strumento che dovrebbe appartenere ad ogni moderno ginecologo.

Bibliografia

1. *Arjona JE; Mino M; Cordon J et al (2008). Satisfaction and tolerance with office hysteroscopic tubal sterilization. Fertil Steril; 90(4):1182-6*
2. *Bettocchi, O. Ceci, L. Nappi et al Office hysteroscopic metroplasty: Three "diagnostic criteria" to differentiate between septate and bicornuate uteri. JMIG 2007; 14: 324–328; Letter to the editor. JMIG 2008; 15(1): 125-6*
3. *Bettocchi S, Ceci O, Nappi L et al Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004;11(1):59-61.*
4. *Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R et al Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5Fr bipolar electrode. Hum Reprod 2002; 17(9):2435-8*
5. *Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al What does 'diagnostic hysteroscopy' mean today? The role of the new techniques. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15:303-8.*
6. *Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997; 4(2): 255-8.*
7. *Campo R, Molinas CR, Rombauts L et al Prospective multicentre randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office diagnostic hysteroscopy. Hum Reprod 2005;20:258-63.*
8. *Campo R, Van Belle Y, Rombauts L et al Office mini-hysteroscopy. Hum Reprod Update 1999;5:73-81.*
9. *Cicinelli E. Diagnostic minihysteroscopy with vaginoscopic approach: rationale and advantages. J Minim Invasive Gynecol 2005;12:396-400.*
10. *Cicinelli E, Parisi C, Galantino P et al Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. Fertil Steril 2003;80:199-202.*
11. *De Iaco P, Marabini A, Stefanetti M. Acceptability and pain of outpatient hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000; 7: 71-75.*
12. *Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Bramante S et al (2007) Office vaginoscopic treatment of an isolated longitudinal vaginal septum: a case report. J Minim Invasive Gynecol. 14:512-515.*
13. *Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Salerno MC et al (2007) Use of office hysteroscopy to empty a very large hematometra in a young virgin patient with mosaic Turn-*

er's syndrome. Fertil Steril 87:417

14. *Di Spiezio Sardo A, Taylor P, Tsirkas G et al Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5.000 outpatient hysteroscopies. Fertil Steril 2008; 89(2):438-43*
15. *Duffy S, Marsh F, Rogerson L et al (2005). Female sterilisation: a cohort controlled comparative study of ESSURE versus laparoscopic sterilisation. BJOG.;112(11):1522-8.*
16. *Guida M, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G et al Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled study. Hum Reprod 2006.*
17. *Guida M, Di Spiezio Sardo A, Mignogna C et al Vaginal fibro-epithelial polyp as cause of postmenopausal bleeding: office hysteroscopic treatment. Gynecol Surgery. (in press)*
18. *Jimenez JS, Gonzalez C, Alvarez C et al (2009) Conservative management of retained trophoblastic tissue and placental polyp with diagnostic ambulatory hysteroscopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 145:89–92*
19. *Kremer C, Duffy S, Moroney M. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomised controlled trial. BMJ 2000;320:279-82.*
20. *Lau WC, Ho RYF, Tsang MK, Yuen PM. Patient's acceptance of outpatient hysteroscopy. Gynecol Obstet Invest 1999; 47: 191-193.*
21. *Levie MD, Chudnoff SG (2006) Prospective analysis of office-based hysteroscopic sterilization J Minim Invasive Gynecol;13(2):98-101*
22. *Litta P, Bonora M, Pozzan C et al Carbon dioxide versus normal saline in outpatient hysteroscopy. Hum Reprod 2003;18:2446-9.*
23. *Litta P, Cosmi E, Sacco G et al (2005). Hysteroscopic permanent tubal sterilization using a nitinol-dacron intratubal device without anaesthesia in the outpatient setting: procedure feasibility and effectiveness. Hum Reprod. 20(12):3419-22.*
24. *Lopes P, Gibon E, Linet T et al (2008) Hysteroscopic tubal sterilization with Essure intratubal devices: A case-control prospective with inert local anaesthesia or without anaesthesia European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology; 138: 199–203*
25. *Miño M, Arjona JE, Cordón J et al (2007) Success rate and patient satisfaction with the Essure sterilisation in an outpatient setting: a prospective study of 857 women. BJOG;114(6):763-6.*
26. *Nichols M, Carter JF, Fylstra DL et al Essure System U.S. (2006) Post-Approval Study Group. A comparative study of hysteroscopic sterilization performed in-of-*

fice versus a hospital operating room. J Minim Invasive Gynecol.13(5):447-50.

27. *Paschopoulos M, Paraskevaidis E, Stefanidis K et al Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997;4:465-7.*
28. *Pontrelli G, Landi S, Siristatidis Ch et al (2007); Endometrial vaporization of the cervical stump employing an office hysteroscope and bipolar technology. J Minim Invasive Gynecol. 14:767-769*
29. *Sharma M, Taylor A, Di Spiezio Sardo A et al Outpatient hysteroscopy: traditional versus the 'no-touch' technique. BJOG 2005;112:963-7.*
30. *Shankar M, Davidson A, Taub N et al Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy. BJOG 2004;111:57-62.*
31. *Shokeir TA. Hysteroscopic management in submucous fibroids to improve fertility. Arch Gynecol Obstet 2005; 273(1): 50e54.*
32. *Sinha D, Kalathy V, Gupta JK et al (2007) The feasibility, success and patient satisfaction associated with outpatient hysteroscopic sterilisation. BJOG.;114(6):676-83.*
33. *Ubeda A, Labastida R, Dexeus S. (2004). Essure: a new device for hysteroscopic tubal sterilization in an outpatient setting. Fertil Steril;82(1):196-9.*
34. *Wieser F, Tempfer C, Kurz C et al Hysteroscopy in 2001: a comprehensive review. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:773-83.*
35. *Yang J, Vollenhoven B. Pain control in outpatient hysteroscopy. Obstet Gynecol Surv 2002;57:693-702.*

CAPITOLO 10

TECNOLOGIA BIPOLARE NELL'ISTEROSCOPIA

Introduzione

Nell'ultimo decennio, l'isteroscopia chirurgica si è svincolata dal controllo del ginecologo di base, diventando di pertinenza di ginecologi specialisti con particolare predisposizione ed esperienza. Questo passaggio è dipeso principalmente dall'eliminazione graduale delle tecniche di ablazione endometriale di prima generazione, come la resezione endometriale e l'ablazione con rollerball nel trattamento della menorragia, favorendo gli interventi d'ablazione di seconda generazione e il sistema intra-uterino a base di levonorgestrel.

La possibilità di filtrare i casi "facili" indica che l'impiego del resettoscopio sta diventando sempre più dipendente dalle capacità dell'operatore; ciò dipende semplicemente dal fatto che i casi più complessi non sono adatti o esulano dalle indicazioni d'uso dei sistemi d'ablazione di seconda generazione. Un altro fattore ha contribuito a questo passaggio: l'utilizzo sempre maggiore di isteroscopi operativi in un setting ambulatoriale, che permette di trattare piccoli polipi, fibromi e aderenze attraverso isteroscopi miniaturizzati. L'opportunità per il ginecologo di mettere in pratica le proprie abilità resettoscopiche sono quindi diminuite progressivamente nell'arco degli anni, e l'aumento dei casi difficili lascia ben poco spazio agli isteroscopisti occasionali. Questi due fattori possono determinare indirettamente il calo del tasso di complicanze derivanti da isteroscopie operative.

Le potenziali complicanze collegate all'impiego dell'elettrochirurgia monopolare in operazioni a cielo aperto e laparoscopiche sono state ben descritte nell'arco degli anni, e si è sviluppata una certa tendenza a favorire la chirurgia bipolare, ovviamente più sicura, in tutti i campi chirurgici. Nella chirurgia monopolare in mezzo liquido, come in urologia e ginecologia, un'ulteriore serie di complicanze possono derivare dall'utilizzo di mezzi irrigatori o di distensione.

La relativa maggiore sicurezza dalla chirurgia bipolare abbinata all'impiego della soluzione fisiologica, rende l'uso di questo tipo di energia elettrica la scelta più sicura per le moderne procedure isteroscopiche operative.

Cenni storici

L'elettrochirurgia, nel campo dell'isteroscopia, è una scienza giovane, la cui prima pubblicazione, inerente l'utilizzo di un resettoscopio con corrente elettrica monopolare per la resezione dei fibromi, risale a Neuwirth e Amin nel 1976. La resezione isteroscopica dell'endometrio per trattare la menorragia fu descritta per la prima volta da DeCherney e Polan nel 1983. La tecnica di coagulazione endometriale mediante rollerball ha reso popolare il resettoscopio fornendo così un'alternativa all'isterectomia per i casi di menorragia (Lin at al 1988, Vancaille 1989). La FDA approvò l'uso del resettoscopio per tali propositi nel 1989.
Lo sviluppo degli strumenti isteroscopici bipolari cominciò con la modifica delle pinze laparoscopiche per la coagulazione bipolare. La coagulazione era l'unico effetto tissutale possibile, considerato che livelli maggiori di energia non portavano benefici (ad esempio, la resezione non era possibile). Gli strumenti isteroscopici bipolari assunsero le forme di elettrodi ad ago di ugual misura, che potevano essere inseriti all'interno di un polipo per coagularlo. Immagini di questi strumenti sono reperibili nei comuni libri di testo sull'endoscopia (Baggish M. 1988).
I vantaggi d'impiegare uno strumento elettrochirurgico efficace con mezzi isotonici e ionici furono lo spunto per sviluppare sistemi che incorporassero l'elettrodo di ritorno nel resettoscopio e più specificatamente all'interno dell'utero, escludendo così il percorso dal circuito elettrico (Isaacson e Olive 1999). L'aggiunta di una camicia per l'elettrodo di ritorno sul resettoscopio monopolare standard, la camicia ERA (Conceptus Inc), mostrò risultati in - vitro promettenti (Isaacson 1997) e venne utilizzata in ambiente salino. Un sistema tecnologicamente più avanzato, che incorporava la tecnologia elettrochirurgica bipolare in combinata con l'estrazione tramite morcellazione, fu chiamato Opera Star e venne sviluppato da FemRex. Sfortunatamente questi strumenti non ottennero il consenso degli utilizzatori e non vengono usati in ambito clinico.
La chirurgia isteroscopica bipolare è relativamente nuova nel mondo dell'endoscopia, con la FDA che diede la sua autorizzazione il 4 novembre 1996. Gli

strumenti da 5F Versapoint furono lanciati per l'utilizzo clinico da Gynecare nel 1996, subito dopo l'approvazione dell'FDA, e subito a seguire fu lanciato anche il Sistema Resettoscopio Versapoint da 24F. Quest'apparecchiatura richiedeva un generatore bipolare dedicato, che fu un concetto innovativo all'epoca, dato che nessun generatore in commercio in quel momento era in grado di fornire l'energia bipolare necessaria. I primi casi furono descritti da Kung et al nel 1999 impiegando strumenti da 5F. Loffer descrisse l'uso del resettoscopio Versapoint bipolare nel 2000.
Altre grandi compagnie di strumenti endoscopici hanno compreso la potenzialità della richiesta di strumenti bipolari isteroscopici in ambiente salino, e hanno lavorato per colmare il gap. Olympus ha sviluppato un proprio resettoscopio per ambiente salino che fu lanciato nel 2003. Questo strumento richiedeva un proprio generatore, il UES-40, e aveva una gamma di 5 diversi tipi di elettrodo che potevano essere utilizzati in ambiente salino. Il sistema è conosciuto come sistema TCRE (resezione endometriale trans cervicale). Karl Storz lanciò la propria serie di strumenti bipolari nel 2006. Richard Wolf ha incluso la tecnologia bipolare nella propria gamma meno di due anni fa.

Questioni cliniche elettrochirurgiche in isteroscopia

L'impiego dell'elettrochirurgia ha dato una nuova importante dimensione all'isteroscopia. All'elemento diagnostico, si aggiunse la possibilità terapeutica. L'elettrochirurgia monopolare venne mutuata dalla resettoscopia urologica ed utilizzata per la resezione di fibromi e dell'endometrio. L'uso si allargò fino a includere la resezione e l'ablazione dell'endometrio, la cura di anomalie uterine congenite e la resezione di polipi e fibromi. La versatilità e i costi contenuti dell'elettrochirurgia, confrontata con i competitor più vicini come il laser, ne accelerò la diffusione e l'utilizzo.
L'elettrochirurgia monopolare in isteroscopia "funziona" facendo passare una corrente elettrica attraverso il tessuto interessato (Fig.1 e 2), che si riscalda grazie a una resistenza Faradica, dando l'effetto di coagulazione se la temperatura rimane bassa e di vaporizzazione (o taglio) se supera i 100 °C. Perché uno strumento isteroscopico monopolare funzioni, è necessario un liquido isolante (o a bassa conduzione) che "concentri" la corrente elettrica

nel punto voluto, ottenendo così un'alta densità energetica che permette di riscaldare i tessuti e di ottenere le temperature necessarie alla vaporizzazione e alla coagulazione.

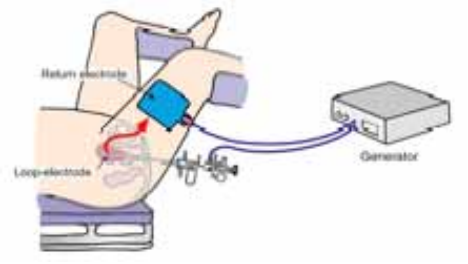


Fig.1

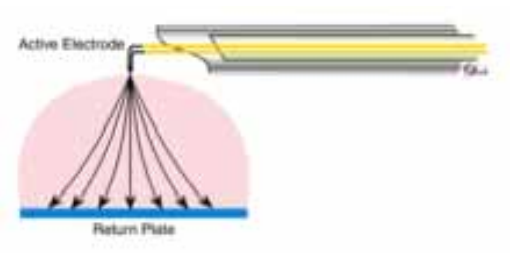


Fig.2

L'applicazione di energia elettrica su un determinato tessuto durante l'intervento ha come scopo l'innalzamento della temperatura del tessuto in questione, generando una bruciatura che a basse temperature darà la coagulazione e ad alte temperature causerà l'esplosione cellulare o la vaporizzazione (taglio).
Possono comunque verificarsi danni termici indesiderati durante interventi isteroscopici. Un controllo nel database MAUDE ha evidenziato che nell'arco di 7 anni, 24 casi legati all'impiego di elettrochirurgia e resettoscopi isteroscopici avevano presentato ustioni vaginali e/o vulvari (Munro 2004). La bruciatura accidentale avviene se si posiziona uno strumento attivato contro una parte del corpo che non doveva essere coinvolta nella procedura. Questi sono errori dell'operatore. Per esempio, un'ustione sulla parete addominale anteriore derivante dall'aver appoggiato un resettoscopio sull'addome di una paziente.
La deviazione dal percorso della corrente può essere la causa di bruciature accidentali, se l'energia elettrica trova un percorso con una messa a terra debole e con conduttori elettrici che toccano la paziente. Questo è anche il caso di una deviazione di corrente diretta. Tutti i generatori sono isolati da terra ma un guasto nell'isolamento, l'attivazione dell'elettrodo in aria e un

contatto diretto del metallo con la paziente aumenta il rischio di una deviazione di corrente diretta.
Le ustioni da elettrodo di ritorno per la maggior parte dipendono da un contatto insufficiente tra la piastra di ritorno e la paziente. Un errore comune è d'impiegare la piastra di ritorno con la paziente in posizione supina, spostando poi le gambe in posizione per la litotomia, cosa che piega e sposta la piastra dalla pelle. Oltre alla scarsità di contatto, il rischio di bruciature si verifica se una corrente troppo alta passa per una piastra correttamente applicato, soprattutto se si è settata una potenza alta: ciò può succedere nella vaporizzazione monopolare.
L'accoppiamento capacitivo dipende da una diversione di corrente indiretta e si verifica quando un conduttore centrale con corrente ad alta frequenza trasmette la sua energia a tubi di metallo vicini (come ad esempio un resettoscopio). Ciò può verificarsi nell'impiego ordinario (Munro 2004). Il resettoscopio funge da condensatore, che assorbe l'energia ad alta frequenza irradiata dall'elettrodo attivo e consente la conduzione alla piastra di ritorno o via terra fino alla cervice, alla vagina, alla vulva, all'uretra o alla pelle, causando bruciature. L'aggancio capacitivo si verifica più spesso se il conduttore che porta all'elettrodo attivo, o il suo isolante, sono guasti, se la portata energetica usata è maggiore e se lo strumento è attivato quando l'elettrodo non è a contatto con il tessuto.
Le ustioni correlate alla deviazione di corrente sull'elettrodo di ritorno o a causa di un aggancio capacitivo, sono limitate alla chirurgia monopolare. Anche se raro, il modo migliore di evitare queste complicanze è di non usare corrente monopolare.

Complicanze da mezzo di distensione

Un mezzo fluido è necessario in isteroscopia per distendere sotto pressione la potenziale cavità della cavità uterina, in più deve trasmettere luce per permettere l'esame della cavità. Nella chirurgia isteroscopica, è necessaria anche l'irrigazione per lavare la cavità uterina dal sangue, detriti e gas che possono accumularsi durante l'intervento, impedendo la visuale. Il mezzo liquido deve anche abbinarsi al tipo di elettrochirurgia usata: una soluzione

poco conduttiva, non-ionica per l'elettrochirurgia monopolare e una soluzione molto conduttiva e ionica per la bipolare.
Il fluido ideale per l'isteroscopia dovrebbe essere non-tossico, inerte, non metabolizzato, non deve comportare squilibri elettrolitici, dovrebbe esere eliminato dal corpo facilmente e non sbilanciare i normali meccanismi omeostatici se trattenuto dal corpo. Sfortunatamente, il fluido ideale non esiste. Le potenziali complicazioni legate all'uso attuale dei mezzi di distensione sono:
1. Sovraccarico di fluidi
2. Cambiamenti elettrolitici
3. Tossicità dei metaboliti

Le complicanze derivanti da troppi fluidi che entrano nel sistema circolatorio della paziente nascono dai componenti acquosi e dalle molecole utilizzate per creare osmolarità nel mezzo di distensione. In una ricerca scozzese, un deficit di fluidi di 1-2 l si è verificata nel 5,2% degli interventi chirurgici isteroscopici e una perdita >2 l si è verificata nell'1% dei casi (Scottish Hysteroscopy Audit Group 1995). In Gran Bretagna (esclusa la Scozia), un deficit di fluidi >2 l si è riscontrato nell'1-1,5% delle ablazioni endometriali (resezione con loop, roller ball ablation e combinazione delle due), mentre un tasso decisamente più rilevante a livello statistico, 5,1%, è stato riscontrato nelle ablazioni laser (Overton et al 1997). Un assorbimento eccessivo di mezzi di distensione liquidi è una delle complicazioni più frequenti nell'isteroscopia operativa, e anche se la maggior parte delle pazienti si riprende senza problemi, queste complicanze possono sfociare in complicanze gravi o decessi (Indman 1998).
Una perdita di più di 1000 ml di glicina all'1,5% può portare a un edema cerebrale nel 100% delle pazienti (Istre et al 1994). La glicina e il sorbitolo vengono metabolizzati una volta assorbiti, con l'accesso di acqua che risulta in un'intossicazione, iponatremia e squilibri elettrolitici. Più di 55 anni fa, si riscontrò la sindrome di TUR dopo una resezione trans-uretrale (Nesbit 1948). Anche se il dibattito su quale sia la soluzione non-conduttiva più sicura è ancora pienamente aperto, l'iper-idratazione sperimentale sulle cavie da laboratorio, con diversi fluidi irriganti ha mostrato che il mannitolo acquoso al 5% aveva la percentuale di morte più bassa, seguito da un misto di sorbitolo e mannitolo e con la glicina all'1,5% che aveva la mortalità più alta. In ogni gruppo il tasso di mortalità degli animali era del 40%, 68% e 80% (Olsson e

Hahn 1996). Mentre il sovraccarico volumetrico è un fattore determinante, è la tossicità cardiaca del componente glicinico la causa più probabile del decesso delle cavie (Olsson e Hahn 1999). La glicina all'1,5% è di gran lunga il mezzo di distensione più impiegato nella chirurgia monopolare isteroscopica. L'iponatremia avviene in seguito alla somministrazione di mezzi di distensione non-ionici. Le donne giovani sono più soggette ai postumi dell'iponatremia post-operatoria, come ad esempio edemi cerebrali, rispetto ai loro corrispettivi maschili; questo per via di una diversa efficienza della pompa cerebrale Na+K+ATPasi. Anche se la glicina e il sorbitolo sono generalmente usati per la resezione trans-uretrale della prostata (TURP), l'iponatremia non si verifica spesso. La percentuale di decessi nelle donne potrebbe raggiungere il 50% (Baggish et al 1993). Durante l'autopsia si rilevarono edemi cerebrali con erniazione e danni cerebrali ipossici. La sodiemia variava tra 97 e 121mmol/L. La morte in seguito all'utilizzo di mezzi non ionici, che porta all'iponatremia, continua a essere riportata (Katz et al 2001).
Il sovraccarico di fluidi è una complicanza relativamente comune che si verifica con frequenza per la perdita di fluidi, che vengono reintegrati velocemente. La perdita di fluidi è soggetta a molti fattori. Comunque, un intervento che richieda una dilatazione cervicale, un'alta pressione intrauterina, la resezione del miometrio e un tempo operativo lungo, provocherà un alto grado di intravasazione di liquidi. Soprattutto nelle miomectomie isteroscopiche e nelle resezioni dell'endometrio (Tab.1).

Autore	Anno	Pazienti	Perdita Media di Fluidi (mL)	Range (mL)
Baumann	1989	10	643	100-2030
West	1989	88	289	0-1500
Magos	1991	234	479	250-4350
O'Connor	1996	525	585	0-4350
Emanuel	1997	283	1111	0-4500
Garry (pompa a flusso costante)	1992	105	1386	0-6300
Garry (pompa a pressione costante)	1992	92	209	0-1700

Tab.1 - Perdita media di fluidi secondo diversi autori

Modalità di azione della chirurgia bipolare isteroscopica

L'elettrochirurgia bipolare isteroscopica è unica e la modalità d'azione è completamente differente da quella della tradizionale elettrochirurgia monopolare. La struttura degli strumenti bipolari per l'isteroscopia è simile, con un elettrodo con una minor superficie "attiva", che è dove si forma una sacca di vapore, abbinata a un elettrodo "di ritorno" più grande, con una superficie più grande. Entrambi gli elettrodi, sia quello attivo sia quello di ritorno, possono essere progettati con diverse forme e modelli, ma le caratteristiche essenziali rimangono le stesse (Fig.3).
La sacca di vapore è essenziale per la vaporizzazione (e quindi per l'azione di taglio) degli strumenti bipolari. La vaporizzazione dei tessuti avviene per contatto diretto con la sacca di vapore ad alta temperatura, che si forma per riscaldamento della soluzione fisiologica. La composizione di una sacca di vapore è complessa ed è fatta di un plasma che si forma dalla scissione di acqua e cloruro di sodio (Bittencourt 2004). Si verifica una leggera emissione

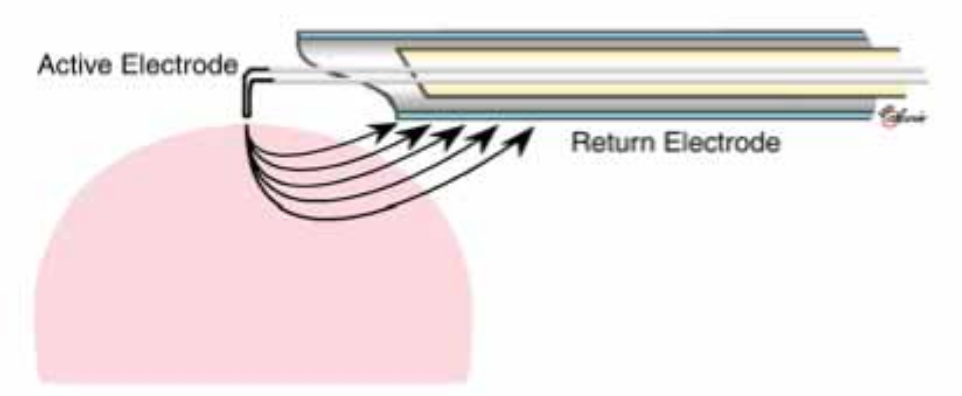


Fig.3 Struttura fondamentale degli strumenti per la chirurgia isteroscopica bipolare

nella D-line del sodio a 589nm (Graham e Stalder 2007), con altre emissioni che includono radicali H e OH.
La formazione e il collasso della sacca di vapore avviene a cicli di micro-secondi, con leggere emissioni corrispondenti a un voltaggio negativo dell'elettrodo attivo (Stalder et al 2001).

È interessante notare a questo punto che è risaputo come l'elettricità passerà da un punto con alto potenziale a uno con un potenziale più basso, passando per dove c'è meno resistenza. La resistenza della soluzione fisiologica è di circa 25 ohms mentre quella del tessuto uterino è di circa 200 ohms. A meno che l'elettrodo attivo non sia agglomerato nel tessuto, la corrente scorrerà via dal tessuto uterino, passando per la salina. I meccanismi per cui la chirurgia monopolare ottiene la vaporizzazione e la coagulazione chiaramente non avvengono nella chirurgia bipolare isteroscopica.

Per meglio programmare i settaggi di potenza e gli strumenti in base all'operazione, sono necessari ulteriori studi sulla formazione della sacca di vapore durante la chirurgia isteroscopica.

Per i clinici, ci sono 3 importanti considerazioni che devono essere analizzate riguardanti gli strumenti isteroscopici bipolari:

- La prima si riferisce all'efficacia della vaporizzazione tissutale e della coagulazione.
- La seconda considerazione è un confronto con gli strumenti attualmente disponibili, cioè con i resettoscopi monopolari.
- Infine, la terza, è la strumentazione moderna più sicura rispetto agli standard.

Queste questioni sono analizzate a seguire.

Gli strumenti bipolari "funzionano"?

È una domanda ovvia con una risposta molto difficile. Quando gli strumenti monopolari sono stati introdotti sul mercato, la maggiore preoccupazione era il trasferimento involontario dell'energia dallo strumento agli organi adiacenti, causando danni ai visceri adiacenti all'utero, con danno intestinali, vescicali, ecc. Gli studi di base furono condotti da Duffy (1995).

Due studi furono eseguiti per chiarire gli effetti sul tessuto uterino umano. All'inizio, impiegando il sistema Versapoint, ogni tipo di elettrodo fu studiato con il settaggio di default per determinare la profondità del tessuto necrotizzato durante la vaporizzazione e anche durante la coagulazione per 5, 10 e 15 secondi. Poi, è stato eseguito uno studio comparativo tra il resettoscopio monopolare e bipolare più grande. Questi studi dimostrarono che la chirurgia bipolare è comparabile con quella monopolare per i suoi effetti sul tessuto uterino umano, su modello in-vitro.

Settaggio modulato e non-modulato impiegando gli strumenti Versapoint:

Questo studio evidenziò la profondità della zona di necrosi termica (ZTN) che si verifica durante la vaporizzazione tissutale o il taglio con un settaggio di potenza non-modulato, e la coagulazione con potenza modulata usando gli elettrodi bipolari Versapoint. Il settaggio della potenza utilizzato era quello di default descritto nel Manuale dell'Utente del Generatore Versapoint e pre-impostato nel generatore.
L'elettrodo con l'effetto tissutale più profondo durante la vaporizzazione fu lo Spring, con una media di 2,70mm (SD 0,16mm). L'elettrodo Zero Gradi creò una zona di vaporizzazione di circa 6,1mm e sotto di essa una ZTN con una profondità media di 0,49mm SD 0,04. Questo elettrodo ha una profondità di distruzione tissutale di circa 6,6mm.
I rilevamenti sopra menzionati non sono corretti relativamente al restringimento del tessuto dopo l'asportazione. Ciò venne determinato nell'esperimento precedente ed è di circa il 15%. La profondità che ci si aspettava della ZTN in-vivo era molto più importante durante la coagulazione, con la profondità della lesione che aumentava di meno di 0,5mm.
Ci fu un aumento nella profondità della ZTN a causa di un danno durante la coagulazione, a cui non seguirono successivi interventi. Il range di profondità della ZTN era compreso tra 0,83 e 3,29mm. Gli elettrodi con superficie maggiore, come lo Zero Gradi e lo Spring, diedero un effetto di coagulazione maggiore.
Tutti gli strumenti Versapoint sono asimmetrici, a eccezione dell'elettrodo Ball, e nella pratica clinica è possibile applicare l'elettrodo attivo con diverse angolature sul tessuto interessato. Le misurazioni furono fatte perpendicolari alla punta dell'elettrodo attivo per assicurare la ripetibilità del contatto tra il tessuto e lo strumento. Lo strumento con il minor aumento di profondità nella coagulazione, alla fine risultò il Twizzle. Questo fatto può dipendere dalla piccola area di contatto tra la punta dell'elettrodo e il tessuto (Fig.4 e 5).

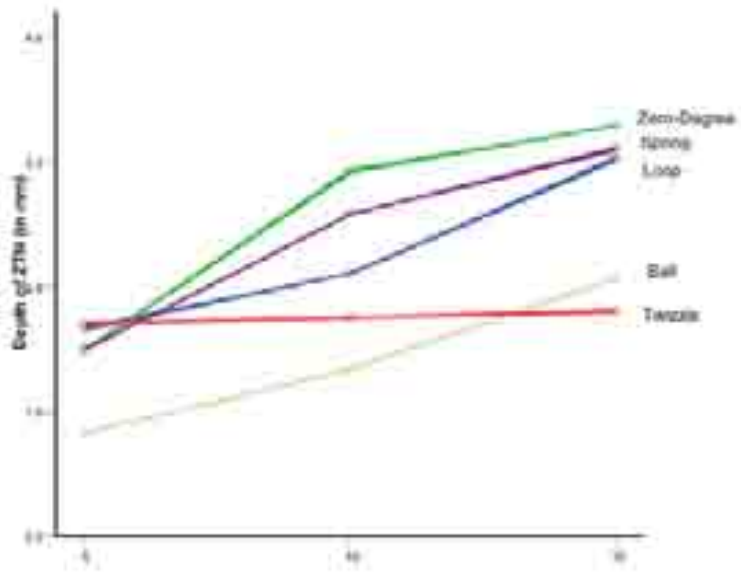


Fig. 4 Profondità della ZTN dopo l'applicazione di una corrente modulata (coagulazione) per 5, 10 e 15 sec. usando i 5 strumenti Versapoint.

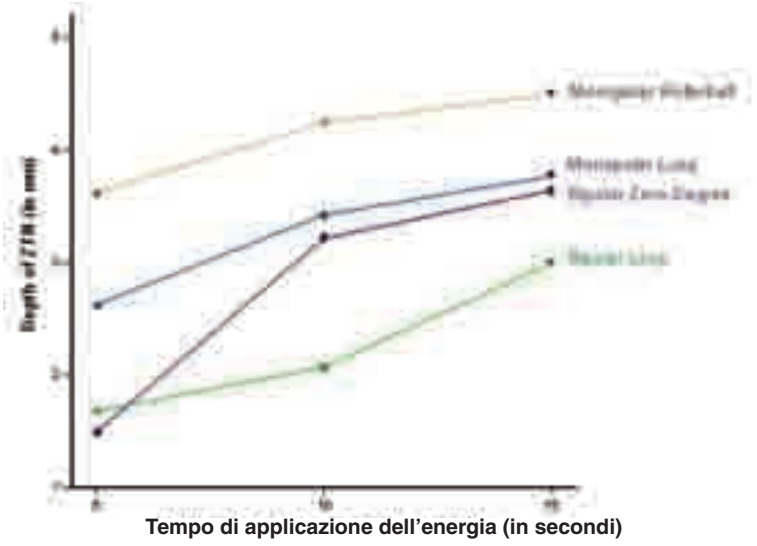


Fig. 5 Profondità media della ZTN dopo applicazione di una corrente modulata (da coagulo) per 5, 10 e 15 sec. Usando loop monopolare, loop bipolare, rollerball monopolare e zero gradi bipolare

Confronto tra gli elettrodi loop monopolari e bipolari, rollerball monopolare e Zero-Gradi bipolare (Fig.6)

La profondità media della ZTN durante il taglio (vaporizzazione) con il loop monopolare era di 0,41mm (IQR 0,35-0,49 mm) mentre con il bipolare era di 0,35 mm (IQR 0,33-0,36mm). I dati sono stati comparati quando si è fatto il confronto tra i 2 elettrodi loop, e avendo stabilito che i dati non erano parametrici, si è eseguito un test Wilcoxon per confrontare la profondità delle ZTN usando i loop monopolare e bipolare, dimostrando così una differenza non rilevante (p=0,10).
La profondità media della ZTN durante la vaporizzazione utilizzando il roller ball monopolare fu di 1,30 mm (IQR 1,27-1,34 mm) e con l'elettrodo bipolare Zero-Gradi fu di 0,44 mm (IQR 0,43-0,49 mm) (p=0,04, test di Wilcoxon).



Fig. 6 Elettrodi ad ansa monopolar (A), bipolare (B), rollerball monopolare (C), zero gradi bipolare (D)

Il loop monopolare diede una profondità media della necrosi termica di 2,69 mm (IQR 2,46-2,75 mm) a seguito dell'applicazione di 100 W di energia modulata (coagulazione) per 5s, 3,44mm (range interquarto (IQR) 3,29-3,55 mm) per 10s e 3,82 mm (IQR 3,61-3,93 mm) per 15s. Il loop bipolare diede una profondità media della necrosi termica di 1,71 mm (IQR 1,59-1,75 mm) a seguito

di un'applicazione di 80W di energia modulata (coagulazione) per 5s, 2,06 mm (IQR 2,0-2,14 mm) per 10s e 2,99mm (IQR 2,96-3,04mm) per 15s. Avendo stabilito che i dati non erano parametrici, si eseguì un test Wilcoxon, che mostrò una notevole differenza tra le profondità delle ZTN per ogni coppia di strumenti a 5, 10 e 15 secondi (p=0,04).
Il rollerball monopolare diede una profondità media della necrosi termica di 3,72mm (IQR 3,43-3,75mm) in seguito all'applicazione di 100W di potenza modulata (coagulazione) per 5s, 4,29mm (IQR 4,07-4,41mm) per 10s e 4,51mm (IQR 4,49-4,54mm) per 15s. L'elettrodo bipolare Zero-Gradi diede una profondità media della necrosi termica di 1,51mm (1,44-1,54mm) a seguito dell'applicazione di 80W di energia modulata (coagulazione) per 5s, 3,25mm (IQR 3,15-3,28mm) per 10s e 3,60mm (IQR 3,54-3,76mm) per 15s. La differenza nelle profondità della ZTN nei diversi intervalli di tempo era significativa (p=0,04, test Wilcoxon) (Tab.2).

STRUMENTO	PROFONDITÀ DELLA ZTN (mm)		
	5s	10s	15s
Loop monopolare	2.69 (2.46-2.75)	3.44 (3.29-3.55)	3.82 (3.61-3.93)
Loop bipolare	1.71 (1.59-1.75)	2.06 (2.0-2.14)	2.99 (2.96-3.04)
Rollerball monopolare	3.72 (3.43-3.75)	4.29 (3.15-4.41)	4.51 (4.49-4.54)
Zero-Gradi bipolare	1.51 (1.44-1.54)	3.25 (3.15-3.28)	3.60 (3.54-3.76)
	p=0.04		

Tab. 2 - Profondità media della ZTN usando diversi elettrodi e una potenza modulata per 5, 10 e 15 secondi.

Settaggi della potenza: confronto tra chirurgia monopolare e bipolare
C'è una notevole variazione nel settaggio di potenza utilizzato dai diversi operatori e ciò si riflette nelle procedure a cielo aperto ed endoscopiche.
Il buon senso suggerirebbe d'impiegare la potenza più bassa adatta al compito. La vaporizzazione monopolare richiede livelli di potenza più alti e le com-

plicanze che ne derivano sono ben conosciute. I clinici s'aspettano che la potenza del loro elettrobisturi sia proporzionale al settaggio richiesto. Come prima descritto, la modalità di azione di uno strumento bipolare isteroscopico durante il taglio o la vaporizzazione è molto diversa dalla sua controparte monopolare, e la funzione del generatore nella chirurgia bipolare è di creare una sacca di vapore intorno all'elettrodo attivo.
In uno studio in-vitro si sono studiate le differenze tra le potenze degli elettrobisturi monopolari e bipolari, che hanno mostrato una differenza significativa tra le potenze settate dagli operatori sul generatore e quelle effettivamente erogate con un resettoscopio bipolare. Usando campioni freschi di pareti uterine spesse, presi da pazienti che si stavano sottoponendo a isterectomie per tumori benigni, la potenza effettiva e i vari parametri elettrici sono stati misurati utilizzando elettrobisturi monopolari e bipolari per simulare la resezione isteroscopica con glicina all'1,5% e soluzione fisiologica. Si scelse un elettrobisturi in grado di produrre energia sia monopolare sia bipolare (Olympus UES-40) e modificato per ottenere letture immediate dei parametri elettrici, inclusive di voltaggio, corrente, potenza e resistenza elettrica sul resettoscopio.
Questo studio ha evidenziato importanti differenze tra la chirurgia isteroscopica monopolare e bipolare. La potenza sia durante la vaporizzazione sia durante la coagulazione impiegando uno strumento bipolare è decisamente più bassa del valore impostato. Usando un'energia monopolare, la potenza è molto simile ai valori settati. La chirurgia bipolare necessita una potenza media più bassa di quella richiesta per l'equivalente vaporizzazione monopolare.
Prodotti gassosi rilasciati durante la vaporizzazione isteroscopica del tessuto uterino: strumenti monopolari e bipolari a confronto
I gas rilasciati durante la vaporizzazione del tessuto o durante la sua resezione sono un problema quando vengono rilasciati in uno spazio chiuso, come la cavità peritoneale o quella uterina. L'embolia gassosa è sempre stata una preoccupazione per la chirurgia isteroscopica. Il vapore viene generato dalle alte temperature necessarie a provocare la distruzione cellulare, ma il vapore si liquefa immediatamente, come altri componenti che hanno il punto di ebollizione a 37°C. Si è eseguito uno studio per confrontare la composizione dei gas residui durante la vaporizzazione di tessuto umano uterino, al fine di stabilire il loro potenziale embolico.

La vaporizzazione del tessuto è il meccanismo con cui l'elettrobisturi esegue la resezione. Una densità energetica sufficiente vicino a un elettrodo attivo causa l'ebollizione dell'acqua cellulare e fa sì che i composti molecolari più pesanti si spacchino in molecole più piccole. Abbiamo confrontato i gas residui rilasciati dal classico elettrobisturi monopolare con i 2 nuovi sistemi isteroscopici che operano in ambiente salino: il Sistema Versapoint VRS e il TCRE Olympus.
Prelevati campioni freschi di tessuto uterino umano spesso e posizionati in un contenitore costruito appostamente, sono stati immersi in un mezzo di distensione (glicina all'1,5% o soluzione salina allo 0,9%). È stata fatta attenzione per evitare contaminazione atmosferica. Il tessuto è stato vaporizzato e i gas raccolti per le analisi.
I gas sono stati analizzati con un cromatografo per gas Carlo Erba GC6000 e una colonna d'acciaio Alltech CRT I. Ciò ha permesso un'analisi simultanea dei gas permanenti e degli idrocarburi leggeri. La sonda era una sonda di conduttività termica (TCD) settata a 120°C. Tra i gas con punti d'ebollizione sopra i 37°C sono stati identificati l'idrogeno, il biossido di carbonio, il monossido di carbonio, l'ossigeno, l'ethene, l'etine, il nitrogeno e il metano (Fig. 7).

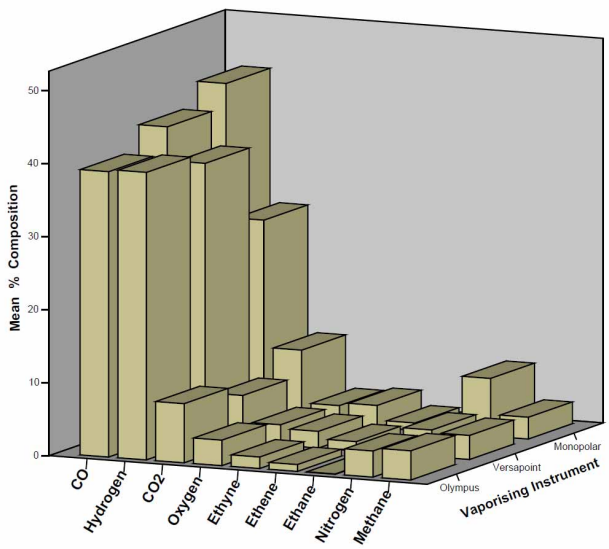


Fig .7 Composizione dei gas rilasciati durante la vaporizzazione di tessuto con resettore monopolare, TCRE Olympus e sistema Versapoint

Questo studio ha identificato i gas costituenti rilasciati durante la vaporizzazione di tessuto umano uterino utilizzando 3 diversi sistemi isteroscopici attualmente disponibili a scopi clinici. La composizione del gas è simile, con monossido di carbone, idrogeno e biossido di carbonio che coprono l'80% dei gas rilasciati. Il potenziale embolico di questi gas è basso, poiché il monossido e il biossido di carbonio sono assorbiti molto bene dal sangue, e l'idrogeno ha una fugacità esigua, che permette una rapida eliminazione attraverso i polmoni.

Confronto quantitativo tra i gas generati durante il monopolare e il bipolare

Abbiamo confrontato il volume dei prodotti gassosi generati durante la vaporizzazione di tessuto uterino umano impiegando strumenti monopolari e bipolari. Nella chirurgia isteroscopica, i gas e il vapore generati si raffreddano rapidamente fino a raggiungere la temperatura del liquido di distensione o del corpo umano. Quando le bolle di gas collassano, soluzioni aeree e altri particolati rimangono sospese mentre il fumo penetra nel liquido di distensione. Il volume residuo di gas è importante in virtù del rischio di embolia gassosa. Il volume di gas generato aumenta con la temperatura. Tuttavia, una temperatura che va dai 22°C (295K) ai 37°C (310K), farà crescere il volume di circa 1,05. La pressione intravenosa più bassa confrontata con la pressione intrauterina più alta provocherà anche l'espansione di una bolla di gas. La differenza di pressione può raggiungere anche i 150mmHg (20,3kPa), comportando l'aumento di volume di 1,2 mano a mano che il gas penetra nel sistema venoso.
Il volume di gas rilasciato per grammo di tessuto vaporizzato sembra essere maggiore quando si usano gli strumenti Versapoint. Ciò potrebbe dipendere dalla temperatura più alta a cui operano questi strumenti, causando un ulteriore collasso del materiale cellulare. Inoltre, l'elettrolisi dell'acqua all'interno del mezzo di distensione contribuisce al volume maggiore per grammo vaporizzato.
Munro et al (2003) pensarono che il volume del gas rilasciato per minuto dipendesse dal settaggio della potenza, come anche il tipo di generatore uti-

lizzato. Una prolungata attivazione degli strumenti bipolari nella salina genererà continuamente H2 e O2 tramite elettrolisi, senza necessariamente vaporizzare il tessuto. D'altra parte, la corrente non passerà attraverso il mezzo di distensione se uno strumento monopolare non è a contatto con il tessuto.

Conclusioni

Fin dalla loro comparsa, l'efficacia della chirurgia bipolare durante interventi isteroscopici è stata analizzata da studi clinici. Le principali conclusioni che si possono trarre ad oggi sono che:

- Nessuna paziente ha lamentato sintomi legati all'iponatremia
- Il calo della sodiemia è significativamente più elevato con l'uso della chirurgia monopolare rispetto a quella bipolare.

Bibliografia

1. *Baggish M. Initiating a hysteroscopic program and hysteroscopic instrumentation. In Endoscopic Surgery for Gynecologists Edited by Sutton and Diamond. Publishers: Saunders. Pages 501-510*
2. *Loffer FD. Preliminary experience with the Versapoint bipolar resectoscope using a vaporizing electrode in a saline distending medium. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000; 7:498–502.*
3. *Golan A, Sagiv R, Berar M, et al. Bipolar electrical energy in physiologic solution, a revolution in operative hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001; 8:252–258.*
4. *Isaacson K and Nardella P. (1997) Development and use of a bipolar resectoscope in endometrial electrosurgery. Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists 4:385-391*
5. *MAUDE Database; www.fda.gov/cdrh/maude.html*
6. *Berg A, Sandvik L, Langebrekke A et al. A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRis, Versapoint) using saline in hysteroscopic surgery. Fertil Steril 2009; 91:1273–1278.*
7. *Farrugia M. Monopolar and Bipolar Hysteroscopic Electrosurgery: New Insights into the Differences between Surgery in Insulating and Conducting Liquid Media Journal of Minimally Invasive Gynecology 16 (2009) S2*
8. *Vilos GA , D'Souza I , Huband D . Genital tract burns during rollerball endometrial coagulation . J Am Assoc Gynecol Laparosc . 1997;4:273–276 . Abstract | Full-*

Text PDF (536 KB) | CrossRef

9. *Vilos GA , Brown S , Graham G , et al. Genital tract electrical burns during hysteroscopic endometrial ablation: Report of 13 cases in the United States and Canada . J Am Assoc Gynecol Laparosc . 2000;7:141–147 . Abstract | Full-Text PDF (880 KB) | CrossRef*
10. *Vilos GA , McCulloch S , Borg P , et al. Intended and stray radiofrequency electrical currents during resectoscopic surgery . J Am Assoc Gynecol Laparosc . 2000;7:55–63 . Abstract | Full-Text PDF (2229 KB) | CrossRef*
11. *Munro MG . Factors affecting capacitive current diversion with a uterine resectoscope: An in vitro study . J Am Assoc Gynecol Laparosc . 2003;10:450–460 .*
12. *Malcolm G. Munro. (2004) Capacitive Coupling: A Comparison of Measurements in Four Uterine Resectoscopes. Volume 11, Issue 3, Pages 379-387 (August 2004)*

CAPITOLO 11

LE PROCEDURE SEE & TREAT: TECNICA DELLA MINI-ISTEROSCOPIA OPERATIVA

Evoluzione della tecnica

La moderna tecnica isteroscopica viene descritta per la prima volta tra la fine degli anni settanta e l'inizio degli anni ottanta. Per più di 10 anni la cervice e la cavità uterina sono stati esaminati usando un isteroscopio diagnostico con diametro totale di 5 mm, composto da un sistema ottico con lente conica di 4 mm, inserito in una semplice camicia utile per guidare il mezzo di distensione gassoso (CO_2) nella cavità uterina. Per visualizzare la portio e l'OUE viene utilizzato lo speculum, mentre per favorire l'inserimento dell'isteroscopio diagnostico si applica una pinza da collo di Collins. Per evitare il dolore causato dall'applicazione della pinza, dalla trazione sulla cervice e dalla stimolazione delle fibre muscolari del canale cervicale, può essere eseguita un'anestesia locale o un blocco paracervicale. La diagnosi è basata esclusivamente sull'esame "visivo" del canale cervicale e della cavità uterina e, pertanto, il potere diagnostico di questa procedura è strettamente correlato all'esperienza personale dell'operatore. L'esecuzione di una biopsia è possibile solo mediante procedure a cielo coperto (courettage, Vabra, Pipelle, etc.). Per molto tempo la tecnica isteroscopica non ha subito grandi evoluzioni, vuoi per la mancanza di importanti innovazioni tecnologiche nel campo, vuoi per i costi particolarmente elevati dei dispositivi elettronici, quali pompe o sistemi video. Tale situazione perdurò negli anni ottanta, determinando il rifiuto del ginecologo a prendere in considerazione la possibilità di nuovi sviluppi nella tecnica stessa.
All'inizio degli anni novanta la miniaturizzazione degli strumenti ha portato all'introduzione dei nuovi endoscopi (soprattutto fibroscopi) aventi un diametro compreso tra 1.2 e 3 mm. E stato anche possibile produrre non solo camicie molto sottili, ma anche camicie dotate di canale operativo, con un diametro complessivo dell'isteroscopio inferiore o uguale a 5 mm. In questo modo, la possibilità di visualizzare la cavità uterina e contemporaneamente di eseguire prelievi bioptici mirati, grazie alla visualizzazione di aree sospette, ha fornito al ginecologo endoscopista il perfetto strumento diagnostico. Dopo aver acquisito sufficiente esperienza nel maneggiare un isteroscopio equipaggiato con strumenti meccanici è stato possibile non solo effettuare biopsie ma anche trattare patologie benigne intrauterine come polipi, miomi e sinechie, in tempi

relativamente brevi senza premedicazione o anestesia. Parliamo della cosiddetta procedura "vedi e tratta", dall'anglosassone "see and treat", ossia di una singola procedura in cui la componente operatoria è perfettamente integrata nel lavoro diagnostico senza più distinzione tra diagnosi e terapia.

Strumentario e tecnica

Gli endoscopi di più recente generazione si basano su un sistema con lente conica di 2 mm che riduce le dimensioni finali dell'isteroscopio a 4 mm. Si tratta di strumenti dotati di due camicie (una per l'irrigazione e l'altra per la suzione), un canale operativo di 5 Fr. (1,6 mm) e un profilo ovale, ideale per un'inserzione non traumatica attraverso la cervice uterina.
Gli strumenti operativi meccanici più frequentemente utilizzati hanno un diametro di 5 Fr. e sono rappresentati da una pinza da presa a morso (pinza a "coccodrillo") e da forbici a punta sottile.
Nell'ambito degli strumenti elettrici, utilissimi sono gli elettrodi bipolari sottili coassiali con diametro da 5 Fr., siano essi monouso (Fig. 1, sistema Versapoint), che poliuso.
Ciascuno strumento, essendo bipolare, consiste di un elettrodo attivo sito alla punta e di un elettrodo di ritorno sito sull'asta; quindi il circuito di corrente si chiude sullo strumento stesso. Lavorando con potenze ridotte, l'uso degli elettrodi bipolari sottili permette di effettuare le metodiche isteroscopiche ambulatoriali descritte con ottima compliance da parte della paziente e quindi senza alcun tipo di anestesia o analgesia.
Per ridurre il disagio della paziente durante l'intervento isteroscopico, oltre al tipo di strumento impiegato, risulta di fondamentale importanza la modalità di distensione della cavità uterina. L'obbiettivo principale deve essere quello di prevenire lo "stiramento" delle fibre miometriali, estremamente doloroso per la paziente sveglia, ed evitare il cosiddetto "tubal spillage", ossia la canalizzazione delle tube con conseguente passaggio di liquido dalla cavità uterina a quella addominale. Un flusso di 200-350 ml/min, con un'aspirazione negativa di circa 0.2 bar, risulta in genere sufficiente per avere una buona distensione della cavità uterina a 25-40 mmHg. Tali valori, inferiori ai 70 mmHg necessari per la canalizzazione delle tube, evitando che il mezzo di distensione liquido

passi in cavità addominale, eliminano il dolore e il rischio di riflesso vagale. Tale approccio risulta particolarmente indicato nelle procedure isteroscopiche diagnostiche, con eventuali prelievi bioptici per la patologia neoplastica dell'endometrio, in cui l'eventuale canalizzazione delle tube potrebbe portare al passaggio di cellule maligne dalla cavità uterina a quella addominale. Si tenga presente l'importanza dell'utilizzo di un isteroscopio a flusso continuo, fondamentale per il mantenimento di una pressione intracavitaria costante e per una visione chiara anche in presenza di sanguinamento, grazie al lavaggio continuo della cavità da parte della soluzione salina.
Oggi, grazie alle migliorie tecnologiche e alla larga disponibilità di isteroscopi a flusso continuo, di piccolo diametro, il liquido di distensione viene normalmente usato mediante una pompa, ossia un dispositivo d'irrigazione e suzione controllato elettronicamente. I diversi parametri di regolazione della pompa elettrica, flusso, pressione e aspirazione, devono essere impostati in modo tale da ottenere una pressione di distensione media pari a 25-40 mmHg.

Vaginoscopia

La disponibilità di telecamere endoscopiche a prezzi accessibili ha permesso al medico di maneggiare l'isteroscopio comodamente seduto sulla sedia. L'uso dello speculum e della pinza non è più necessario. Appoggiando delicatamente lo strumento subito dopo l'introito vaginale, la vagina viene distesa dalla soluzione salina, permettendo, oltre che l'identificazione dell'OUE, un'esplorazione completa dei fornici vaginali e della portio. Non c'è bisogno di chiudere con le dita le labbra vulvari perché il peso del liquido è sufficiente a distendere la vagina ed a permettere la visualizzazione corretta della portio. Inoltre, tale approccio risulta particolarmente indicato per le pazienti virgo. Per il tempo vaginoscopico, vengono impiegati lo stesso mezzo di distensione e la stessa pressione (circa 25-40 mmHg) utilizzati anche per l'introduzione dell'isteroscopio in cavità uterina.
L'anatomia viene assecondata attraverso delicati movimenti delle mani che guidano correttamente l'isteroscopio attraverso il canale cervicale, fino all'OUI. Si può affermare che l'isteroscopio, dal suo accesso vaginale fino al suo arrivo in cavità uterina, debba "galleggiare" all'interno delle strutture attra-

versate senza la necessità di toccarle. Grazie a questa metodica, definita "approccio vaginoscopico", è stato possibile eliminare il disagio della paziente patito, invece, nel tradizionale approccio all'utero. I dati della letteratura più recente riportano una compliance totale della paziente, riferendo che nel 98.9% dei casi non è stato riferito disagio correlato all'introduzione dell'isteroscopio nella cervice uterina. Solo in presenza di segni clinici o subclinici di infezione vaginale l'isteroscopia viene subordinata ai risultati di uno striscio vaginale.
Questa metodica ha permesso l'eliminazione completa di qualsiasi tipo di premedicazione anestetica o analgesica rendendo la procedura più rapida e priva di complicanze.

L'orifizio uterino interno

Il punto di maggiore difficoltà durante l'esame isteroscopico è rappresentato dal passaggio attraverso l'orifizio uterino interno che, in quanto punto anatomico più stretto del percorso seguito, rappresenta generalmente un ostacolo tecnico atto a provocare dolore alla paziente. L'OUI presenta normalmente un profilo ovale, con un asse maggiore traverso e un diametro di circa 4-5 mm. Pertanto, l'impiego di un isteroscopio con profilo rotondo di 5 mm finisce per determinare una modificazione spaziale delle fibre muscolari, con lo stiramento di alcuni fasci e, di conseguenza, con la stimolazione di fibre sensitive che generano il dolore. La nuova generazione di isteroscopi dotati di profilo ovale e con un diametro totale di 4 mm, si adatta maggiormente all'anatomia del canale cervicale. Infatti, è sufficiente ruotare di 90° l'isteroscopio per allineare il principale asse longitudinale dello stesso con l'asse traverso dell'OUI.
Un altro problema da affrontare per l'endoscopista è rappresentato dal fatto che l'ottica dei moderni isteroscopi presenta, generalmente, un angolo di 12°-30°; il che, se risulta particolarmente utile durante l'ispezione della cavità uterina, può complicare l'inserimento dell'isteroscopio nel canale cervicale. Infatti, ciò che l'endoscopista vede al centro del proprio monitor è in realtà posizionato 30° (o 12° dipende dall'isteroscopio) più in basso. Pertanto, l'immagine cercata, ad esempio il canale cervicale, deve apparire nella metà

inferiore dello schermo e non nel centro. Così l'isteroscopio sarà localizzato nel centro del canale, evitando di stimolare le fibre muscolari.
Durante l'approccio al canale cervicale è possibile incontrare degli impedimenti anatomici che possono rappresentare un ostacolo alla corretta esecuzione della procedura isteroscopica. Si tratta, in genere, di processi fibrotici che coinvolgono l'OUE o l'OUI e che esitano in una riduzione del diametro, di più frequente riscontro in donne in menopausa. L'uso di un isteroscopio operatorio di piccolo diametro risulta sicuramente di grande vantaggio, potendo facilmente affrontare tutti gli ostacoli anatomici, tagliando l'anello fibrotico in due o tre punti (ad esempio ad ore 3 e ad ore 9). La parte più impegnativa di tale procedura consiste nella corretta distinzione tra tessuto fibrotico e tessuto muscolare, al fine di evitare qualsiasi causa di fastidio o dolore alla paziente.

Valutazione della cavità uterina

Per un corretto esame della cavità uterina e per ridurre il disagio della paziente è consigliabile usare ottiche con 30°. Infatti, giunti in cavità uterina, per ottenere una visuale dell'intera cavità e degli osti tubarici, è sufficiente posizionare la punta dell'isteroscopio a 1-1.5 cm dal fondo e ruotare lo strumento sul suo asse, senza che sia richiesto alcun movimento laterale che possa causare dolore alla paziente. I miglioramenti nella tecnica e nella strumentazione hanno permesso una maggiore sensibilità diagnostica, sia in assenza che in presenza di patologie endocavitarie, come polipi, miomi, sinechie, sia in presenza di anomalie mulleriane, come utero setto o utero bicorne. Qualche difficoltà può insorgere nella diagnosi differenziale tra polipi e miomi, soprattutto al cospetto di grosse formazioni peduncolate endocavitarie. Considerando, comunque, che il tipo di trattamento chirurgico risulta analogo per le due patologie è possibile confermare la elevata specificità diagnostica dell'isteroscopia anche in questi casi.
Probabilmente, la maggiore difficoltà diagnostica per il ginecologo isteroscopista è rappresentata dall'iperplasia dell'endometrio, la cui diagnosi può essere confermata esclusivamente mediante un esame istologico. Rispetto ai metodi tradizionali come il curettage, l'isteroscopia offre la possibilità di visualizzare anormalità macroscopiche, aree focali, suggestive d'iperplasia endometriale, e

di eseguire biopsie mirate sotto diretto controllo visivo. L'assenza di precisi criteri isteroscopici per la diagnosi e la classificazione dell'iperplasia endometriale e le sue caratteristiche simili al normale endometrio secretivo, soprattutto nelle donne in premenopausa, rappresentano un aspetto che pone ancora alcuni dubbi sulla specificità diagnostica di queste procedure se basate sulla sola diagnosi visiva. In considerazione dell'evoluzione potenzialmente maligna dell'iperplasia endometriale, la diagnosi precoce isteroscopica di questa condizione può rappresentare un importante passo in avanti per il ginecologo solo se supportata da una conferma istologica.

Biopsie isteroscopiche mirate

L'inefficacia del curettage nel fornire un adeguato campionamento della cavità endometriale per la diagnosi di patologie intrauterine è ampiamente dimostrata in letteratura. Inoltre, con questa tecnica, lesioni endometriali come l'iperplasia endometriale focale e l'adenocarcinoma possono essere facilmente mancate. Analogamente, per la loro natura "cieca", anche strumenti per il campionamento endometriale, come Vabra, Pipelle o Novak, presentano gli stessi limiti diagnostici. Al contrario, la letteratura più recente ha dimostrato l'efficacia diagnostica delle biopsie mirate sotto guida isteroscopica rispetto a quelle ottenute con le metodiche a cielo coperto. La tecnica più frequentemente impiegata viene definita come biopsia "punch": la pinza per biopsia morde l'endometrio e poi si chiude. La mucosa rimane nella pinza e in parte attorno ad essa. La pinza viene poi estratta dal canale operatorio, mentre l'isteroscopio rimane in cavità uterina. Per tale ragione, il piccolo diametro del canale operatorio elimina il materiale che protrude dai margini della pinza cosicché la risultante quantità di tessuto da inviare all'anatomopatologo è strettamente correlata al volume interno del morso della pinza. Il punto critico in questa procedura è rappresentato dalla difficoltà di ottenere un'adeguata quantità di tessuto per la diagnosi istologica usando piccole pinze da 5 Fr. Dopo anni di incertezze sul valore della biopsia isteroscopica mirata e la sua inadeguatezza per quantità di tessuto prelevato, sono state apportate delle modifiche alla tecnica, adottando la cosiddetta biopsia "grasp": la pinza viene posizionata con le branche aperte sull'endometrio da biopsiare, quindi, spinta nel tessuto per circa

0.5-1cm, evitando di toccare le fibre muscolari. Una volta asportata una cospicua parte di mucosa, le due branche vengono chiuse e l'intero isteroscopio delicatamente estratto dalla cavità uterina. In tal modo si ottiene non solo il contenuto del morso della pinza ma anche il tessuto eccedente.

Chirurgia isteroscopica con strumenti meccanici

Gli strumenti isteroscopici meccanici da 5 Fr. hanno permesso di applicare la filosofia del "see and treat" alla paziente ambulatoriale, senza necessità di analgesia o anestesia. Gli strumenti meccanici (pinze e forbici) sono particolarmente indicati per il trattamento di piccoli polipi endometriali (diametro non superiore a quello dell'OUI), di tutti gli impedimenti anatomici, di sinechie uterine intracavitarie. Nell'utilizzare tali strumenti è importante ricordare che le terminazioni sensitive nocicettive dell'utero sono presenti a livello del miometrio, ma non a livello endometriale o di qualsiasi tessuto fibrotico, polipi inclusi. Ciò risulta di grande importanza, soprattutto in considerazione del fatto che la procedura chirurgica viene eseguita in una paziente sveglia; infatti, si può azzardare che il giusto piano di clivaggio della patologia che viene rimossa è rappresentato dal limite tra porzione dolente e porzione non dolente al tatto/taglio dello strumento. Nel caso di una polipectomia, ciò significa rimuovere l'intera base del polipo senza andare troppo in profondità nel miometrio. A tale fine, un altro aspetto fondamentale nella corretta esecuzione di questi interventi è rappresentato dal periodo mestruale (fase proliferativa) in cui questi vengono eseguiti, potendo in taluni casi far ricorso agli A-GnRH per "preparare" l'endometrio, così che la patologia si stagli sull'endometrio stesso e il piano di clivaggio da incidere risulti ancora più evidente.
In realtà, con gli strumenti meccanici è possibile, ma non conveniente, trattare anche polipi endometriali più grandi. La difficoltà non è dovuta alla procedura chirurgica, cioè alla separazione della base del polipo dalla sua connessione con il miometrio, ma alla laboriosità nell'esteriorizzazione della patologia dalla cavità uterina a causa delle sue dimensioni. Afferrare il polipo con la pinza, tirarlo e frammentarlo si presenta operazione difficile e lunga.
I polipi cervicali meritano una particolare attenzione. Possono essere rimossi usando le forbici a punta sottile in quanto la loro base fibrosa non è adatta al-

l'utilizzo della pinza da presa. La procedura risulta relativamente facile, indolore e veloce, ma l'incidenza di recidive risulta sensibilmente più elevata se confrontata al trattamento con strumenti bipolari. Probabilmente, ciò è imputabile alla particolare consistenza del tessuto dei polipi cervicali.

Chirurgia isteroscopica con strumenti bipolari

L'introduzione degli strumenti bipolari nel campo dell'isteroscopia ambulatoriale ha permesso di trattare una serie di patologie che prima richiedevano necessariamente l'impiego del resettoscopio e, quindi, la dilatazione del canale cervicale in anestesia, con tutto ciò che ne consegue in termini di rischi per la paziente e, non in ultimo, in termini di costi economici (personale medico e paramedico). I vantaggi della tecnologia bipolare rispetto alla monopolare sono ben accetti in campo medico. I più importanti benefici nel campo isteroscopico sono rappresentati dall'utilizzo della soluzione salina piuttosto che dei mezzi monoionici di distensione (glicina, sorbitolo, mannitolo e così via) e dalla riduzione dell'energia diffusa nel contesto del tessuto durante la resezione. Infatti, l'energia bipolare possiede una capacità di penetrazione, in termini di profondità dell'energia elettrica nel tessuto che si sta sezionando, dell'ordine di 2-3 mm rispetto all'ordine di centimetri della energia monopolare. La combinazione di sottili elettrodi con basse potenze (50W) e ridotti flussi di energia permette una minima dissecazione del tessuto, corrispondente ad un taglio preciso nonostante la sua azione vaporizzatrice, con una minima formazione di bolle e, quindi, assicurando un campo visivo chiaro. Ciò permette di utilizzare l'elettrodo da 5 Fr. come un microbisturi elettrico capace di sezioni precise e controllate, al fine di ottenere campioni istologici della patologia, altrimenti vaporizzata (Fig. 2).
Gli strumenti bipolari risultano particolarmente indicati per il trattamento di grossi polipi endometriali, cervicali e più recentemente sono stati impiegati anche per il trattamento di piccoli miomi sottomucosi o parzialmente intramurali, sempre in paziente completamente sveglia, senza causare disagio.
La rimozione di un polipo endometriale le cui dimensioni superano il diametro dell'OUI prevede la sua sezione, mediante l'elettrodo bipolare, iniziando dalla parte libera verso la base, in due o tre frammenti larghi abbastanza per

essere poi esteriorizzati dalla cavità uterina, usando una pinza da presa da 5 Fr.. Per rimuovere l'intera base del polipo evitando di penetrare profondamente nel sottostante miometrio, è conveniente usare un elettrodo con forma ad uncino (l'elettrodo monouso può essere piegato di 25-30°), che rende la procedura più agevole (Fig. 3). Tecniche simili sono state applicate nel trattamento di miomi sottomucosi del diametro massimo di 2-2.5 cm. A causa della maggiore "densità" del tessuto miomatoso è conveniente tagliare con l'elettrodo bipolare il mioma in due mezze sfere, ognuna delle quali verrà trattata come precedentemente descritto. Se presente, particolare attenzione va posta alla porzione intramurale del mioma. Al fine di prevenire qualsiasi stimolazione o danno del miometrio è bene separare il mioma dalla sua capsula mediante gli strumenti meccanici, per poi completare la procedura con l'elettrodo bipolare. Anche per la chirurgia con strumenti bipolari risulta fondamentale che questi interventi vengano eseguiti durante la fase proliferativa del ciclo mestruale (subito dopo la mestruazione). In alcuni casi, la "preparazione" dell'endometrio mediante tre cicli mensili di A-GnRH può essere di aiuto, non solo nel rendere evidente il piano di clivaggio tra patologia ed endometrio sano, ma anche nel ridurre le dimensioni generali della patologia da trattare, con i conseguenti vantaggi per i tempi operatori di una procedura ambulatoriale.

Conclusioni

L'isteroscopia appartiene alle cosiddette "metodiche ad altissimo contenuto tecnologico" e, pertanto, la sua evoluzione è intimamente connessa allo sviluppo e alle migliorie della tecnica stessa. Oggi, grazie alle recenti acquisizioni nella strumentazione, sono finalmente disponibili isteroscopi che permettono l'esecuzione di molte procedure operative in ambulatorio, senza disagi significativi per la paziente. Non c'è più distinzione tra procedura diagnostica ed operativa, ma una sola tecnica in cui l'impiego di isteroscopi di piccolo diametro, con strumenti miniaturizzati, può assicurare una corretta diagnosi finale. Una nuova generazione di ginecologi, allenati all'uso di questi delicati strumenti e delle relative tecniche modificate, sta finalmente permettendo alla procedura isteroscopica di raggiungere la sua piena

accuratezza, attesa per venti anni. Sicuramente, molto lavoro è stato fatto per migliorare ciò che solo poche decine di anni fa sembrava una tecnica rivoluzionaria, ma altrettanto sforzo andrà fatto in futuro. L'ulteriore miniaturizzazione della strumentazione, la realizzazione di nuovi sistemi di controllo della pressione uterina, l'utilizzo di nuove energie nonché la creazione di nuove tipologie di strumenti porteranno ulteriori benefici tanto alla paziente (minore disagio durante l'esame e migliore diagnosi) quanto al medico (possibilità di eseguire sempre più interventi in ambulatorio con minor rischio e migliori risultati).

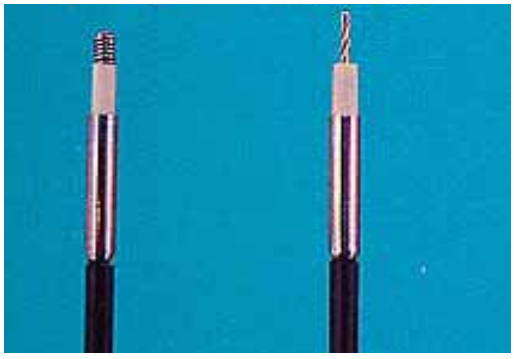


Fig. 1 – Elettrodi bipolari sottili da 5 Fr



Fig. 2 – Lungo polipo endometriale.



Fig. 3 - Polipo endometriale rimosso mediante l'impiego dell'elettrodo bipolare Twizzle

Bibliografia

1. *Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 489-492.*
2. *Loffer FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. Obstet Gynecol 1989; 73: 16-20.*
3. *Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al. What does 'diagnostic hysteroscopy' mean today? The role of the new techniques. Curr Opin Obstet Gynecol 2003; 15(4): 303-308.*
4. *Indman PD. Instrumentation and distension media for the hysteroscopic treatment of abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am 2000; 27: 305-315.*
5. *Bettocchi S. New era of office hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3(suppl), 4.*
6. *Bettocchi S, Pansini N, Porreca MR et al. Anatomic Impediments to the performance of hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3(suppl) 4.*
7. *Campo R, Van Belle Y, Rombauts L et al. Office mini-hysteroscopy. Hum Reprod Update 1999; 5: 73-81.*
8. *Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al. Vaginoscopic approach in Office hysteroscopy – Ten years experience. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004; 11(S3): 69.*
9. *Bettocchi S, Di Venere R, Pansini N et al. Endometrial biopsies using small-diameter hysteroscopes and 5F instruments: how can we obtain enough material for a correct histologic diagnosis? J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002; 9: 290-292*
10. *Valle RF, Sciarra JJ. Hysteroscopy: a useful diagnostic adjunct in gynecology. Am J Obstet Gynecol 1975; 122(2): 230-235.*
11. *Baggish MS. Contact hysteroscopy: a new technique to explore the uterine cavity. Obstet Gynecol 1979; 54(3):350-354.*
12. *Valle RF, Sciarra JJ. Current status of hysteroscopy in gynecologic practice. Fertil Steril 1979; 32(6): 619-632.*
13. *Barbot J, Parent B, Dubuisson JB. Contact hysteroscopy: another method of endoscopic examination of the uterine cavity. Am J Obstet Gynecol 1980; 136(6): 721-726.*
14. *Taylor PJ, Hamou JE. Hysteroscopy. J Reprod Med 1983; 28(6): 359-389.*
15. *Valle RF. Hysteroscopy for gynecologic diagnosis. Clin Obstet Gynecol 1983; 26(2): 253-276.*
16. *Vercellini P, Colombo A, Mauro F et al. Paracervical anesthesia for outpatient hysteroscopy. Fertil Steril 1994; 62(5): 1083-1085.*
17. *Lau WC, Lo WK, Tam WH et al. Paracervical anaesthesia in outpatient hysteroscopy: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106(4): 356-359.*

18. *Zullo F, Pellicano M, Stigliano CM et al. Topical anesthesia for office hysteroscopy. A prospective, randomized study comparing two modalities. J Reprod Med 1999; 44(10): 865-869.*
19. *Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R et al. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. bipolar electrode. Hum Reprod 2002; 17: 2435-2438.*
20. *Soderstrom RM. Distending the uterus: what medium is best? Clin Obstet Gynecol 1992; 35(2): 225-228.*
21. *Baker VL, Adamson GD. Intrauterine pressure and uterine distention. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3(4): S53.*
22. *Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997; 4: 255-258.*
23. *Loverro G, Bettocchi S, Cormio G et al. Diagnostic accuracy of hysteroscopy in endometrial hyperplasia. Maturitas 1996; 25: 187-191.*
24. *Clark TJ, Voit D, Gupta JK et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. A systematic quantitative review. JAMA 2002; 288:1610-1621.*
25. *Brill AI. What is the role of hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding? Clinical Obstet Gynecol 1995; 38: 319-345. 26.Smith JJ, Schulman H. Current dilatation and curettage practice: A need for revision. Obstet Gynecol 1985; 65: 516-518.*
27. *Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: A reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 1-6.*
28. *Dijkhuizen FP, Mol BWJ, Brolmann HAM et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. Cancer 2000; 89(8): 1765-1772.*
29. *Lerner HM. Lack of efficacy of prehysterectomy curettage as a diagnostic procedure. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 1055-1056.*
30. *Valle RF. Office hysteroscopy. Clin Obstet Gynecol 1999; 42(2): 276-289.*
31. *Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. Obstet Gynecol 1975; 45: 537-541.*
32. *Agostini A, Cravello L, Rojat-Habib MC et al. Evaluation of two methods for endometrial sampling during diagnostic hysteroscopy. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1999; 28(5): 433-438.*
33. *Colafranceschi M, van Herendael B, Perino A et al. Reliability of endometrial biopsy under direct hysteroscopic control. Gynaecological Endoscopy 1995; 4: 119-122.*
34. *Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. Br J Obstet Gynecol 2000; 107(10): 1312-1314.*
35. *Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al. Operative Office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004; 11: 59-61.*

36. *Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al. Treatment of submucosal and partially intramural myomas using the bipolar Versapoint system. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004; 11(S3): 17-18.*
37. *Bettocchi S, Nappi L, Ceci O et al. Office hysteroscopy in the treatment of uterine polyps and myomas by using small diameters mechanical and bipolar instruments. Gynecological Surgery 2005; 2(S1): 14.*
38. *Bettocchi S, Ceci O, Nappi L et al. Treatment of intramural myomas in an office setting. Can we do it? J Minim Invasive Gynecol 2005; 12: 77.*
39. *Nappi L, Indraccolo U, Rosenberg P et al. Isterocopia Ambulatoriale. Il Ginecologo 2006; 1(4): 191-200.*
40. *Bettocchi S, Siristatidis C, Pontrelli G et al. The destiny of myomas: should we treat small submucous myomas in women of reproductive age? Fertil Steril. 2008 Oct;90(4):905-10. Epub 2007 Dec 27. Review.*
41. *Bettocchi S, Di Spiezio Sardo A et al. A New Hysteroscopic Technique for the Preparation of Partially Intramural Myomas in Office Setting (OPPIuM technique): A Pilot Study. J Minim Invasive Gynecol. 2009 Nov-Dec;16(6):748-54.*
42. *Nappi L, Di Spiezio Sardo A, Nappi C et al. Hysteroscopic resection of uterine leiomyosarcoma: A case report and literature review. The Journal of Minimally Invasive Gynecology 2008; 15(3): 380-383.*

CAPITOLO 12

TECNICA DI BASE DELLA CHIRURGIA RESETTOSCOPICA

Preparazione della paziente

La chirurgia isteroscopica non richiede una particolare preparazione della paziente: non è quindi prevista preparazione intestinale, inserimento di catetere vescicale e profilassi antibiotica, anche se quest'ultima può essere facoltativamente prevista in casi di lunghezza o difficoltà particolare.

Posizionamento della paziente

La posizione della paziente è quella consueta per l'isteroscopia, con particolare attenzione all'altezza del lettino, che a nostro avviso deve essere tenuta più bassa possibile per non affaticare la muscolatura delle spalle e favorire la dolcezza e precisione dei movimenti dell'operatore. Il perineo deve essere ben sporgente dal piano del lettino. Il pedale del generatore elettrochirurgico va posto preferibilmente dalla stessa parte del monitor. Il liquido di deflusso va raccolto in raccoglitori graduati, così da permettere una precisa valutazione del bilancio dei liquidi.
E' consigliabile l'uso di una pompa a pressione dedicata, con la quale può essere regolata con precisione la pressione intrauterina, che dovrà essere sempre mantenuta al valore più basso compatibile con una buona distensione della cavità, senza mai superare 80-100 mmHg. L'uso di una sacca a caduta o di un manicotto da sfigmomanometro posto intorno alla stessa è una pratica poco agevole, che permette una regolazione approssimativa della pressione intrauterina e un suo controllo continuo durante l'intervento. Il circuito di deflusso del resettoscopio può essere connesso a qualsiasi unità di aspirazione, applicando una minima aspirazione (di norma non superiore a 0.2 bar).

Tecnica di base

L'inserimento del resettoscopio è la parte più delicata dell'intervento e quella dove si concentra la maggior parte delle complicanze. La dilatazione del canale cervicale è sempre necessaria e dovrebbe essere condotta fino a 1 mm in più rispetto al diametro della camicia esterna del resettoscopio, per permettere un'agevole mobilizzazione del resettoscopio durante l'intervento

e un suo eventuale agevole reinserimento: se il canale è dilatabile con facilità o beante, la dilatazione può essere limitata alla stessa misura del diametro del resettoscopio o a ½ mm in più, per evitare perdita di mezzo liquido di distensione tra le pareti del canale e la camicia esterna.
La rettilineizzazione della cervice è utile e può essere effettuata applicando una (o meglio due) pinze di Martin.
L'introduzione del resettoscopio deve avvenire sotto diretto controllo visivo per ridurre la possibilità di perforazioni o penetrazioni. Prima dell'introduzione il sistema di flusso deve essere purificato di tutte le bolle d'aria, mentre il sistema di aspirazione può essere aperto in parte per permettere l'aspirazione dell'eventuale aria che può essere penetrata in cavità durante la dilatazione cervicale, ma non totalmente per impedire il collabimento delle pareti del canale cervicale sui fori della camicia esterna, che può aumentare la resistenza all'inserimento e può provocare traumatismi.
Superato l'OUI, attendere un poco (eventualmente chiudendo per pochi secondi il rubinetto di deflusso) per distendere adeguatamente la cavità e perché il sistema di lavaggio la depuri da eventuali detriti o sangue: perchè questo avvenga è opportuno avanzare il resettoscopio fino a 1-2 cm dal fondo perché tutti i fori posti sulla camicia esterna risultino pervi.
Si effettua una panoramica completa della cavità, si identificano i riferimenti endocavitari e si precisa la strategia d'intervento, impiegando l'ansa come "palpatore"per spostare la neoformazione, valutare la base di impianto, i rapporti con gli osti tubarici, saggiarne la consistenza.
Si rimuove lo speculum, mentre la pinza da collo può essere rimossa o lasciata in situ, purchè venga tenuta da un assistente o fissata in modo tale da non costituire un impedimento per l'operatore o interferire con qualche parte sporgente del resettoscopio.
Un operatore destrimane impugna il resettoscopio inserendo pollice nell'anello prossimale e indice e medio o medio e anulare nell'anello distale del grilletto. La mano sinistra afferra in maniera morbida la telecamera (meglio appoggiando la stessa sul palmo della mano) e la mantiene sempre fissa indipendentemente dalla rotazione del resettoscopio (Fig. 1).

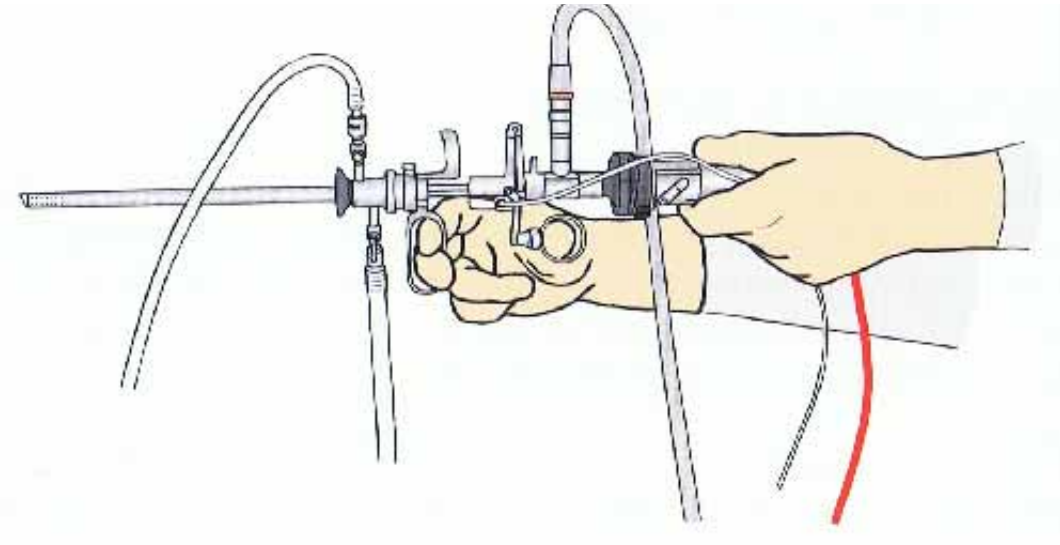


Fig.1

I resettori più utilizzati in Ginecologia sono dotati di un meccanismo passivo di estroflessione dell'ansa, che rimane all'interno della camicia in condizioni di riposo e viene fatto avanzare solo tirando il grilletto, con maggiori garanzie di sicurezza.
Una volta stabilita la strategia operativa, lo strumento viene sfruttato al meglio combinando in maniera ottimale i quattro movimenti fondamentali:

- Movimento avanti - indietro dell'elemento operativo comandato dall'elettrotomo: azione del pollice
- Movimento avanti - indietro dettato dal movimento del resettore in toto: azione del braccio
- Movimento dovuto al brandeggio dello strumento: azione del polso
- Rotazione dello strumento: azione della mano.

L'elettrodo più usato è la classica ansa ortogonale, mentre per interventi particolari o tempi particolari di interventi possono essere usati altri elettrodi, in particolare la pallina rotante, il bisturi, l'ansa equatoriale, l'ansa bipolare a 0 gradi (Fig. 2,3)



Fig.2 Tipi di anse



Fig. 3 Ansa 0 gradi

Qualora l'elettrodo usato sia la classica ansa ortogonale, l'orientamento dello strumento deve essere tale che l'ansa deve essere rivolta con la sua convessità perpendicolarmente alla zona da trattare.
L'ansa non dovrebbe mai essere attivata durante l'estensione della stessa, ma solo durante la retrazione verso la punta del resettoscopio e non dovrebbe mai essere applicata pressione con l'ansa. Tuttavia l'operatore esperto può permettersi di non rispettare questa regola saltuariamente, durante la resezione del peduncolo di un polipo o l'enucleazione della parte intramurale di un mioma, purchè l'ansa rimanga sempre sotto controllo visivo e venga preferibilmente usato un resettore bipolare.
L'ansa normalmente viene usata attivata: l'attivazione va iniziata immediatamente prima del contatto con il tessuto e interrotta prima del contatto tra ansa ed ottica per non danneggiare quest'ultima.
Tuttavia l'ansa può essere utilizzata anche a freddo in alcune condizioni quali lo scollamento di materiale deciduo-placentare residuo, l'enucleazione della componente intramurale di un mioma, la lisi di sinechie.
Quando si devono effettuare queste manovre è opportuno scegliere un resettore compatibile con un'ansa più robusta, anche se di diametro leggermente inferiore (Fig.4): sono disponibili anche anse fredde, particolarmente robuste, dedicate in particolare all'enucleazione della componente intramurale di un mioma, attualmente compatibili con la maggior parte dei resettori sia mono che bipolari (Fig.5)



Fig.4 Anse di diametro e spessore diverso



Fig. 5 Anse fredde

Lo slicing è la manovra più frequente: è importante che il numero dei passaggi sia il minore possibile per ridurre la durata dell'intervento e ciò può essere ottenuto combinando al meglio i quattro movimenti fondamentali, specie quello di brandeggio, che permette di approfondire l'ansa nel tessuto sfruttando tutta l'ampiezza del suo raggio e quello di movimento avanti indietro dell'ansa (Fig. 6), che tuttavia può essere estesa per non più di 2.5 cm, con quello del resettore in toto (Fig. 7). L'obiettivo deve essere quello di confezionare delle strisce di tessuto più lunghe e più spesse possibile: i due errori più frequenti del principiante sono quelli di "fare il solletico" alla neoformazione senza approfondirsi al suo interno con decisione e di attivare l'ansa all'interno del liquido di distensione senza aggredire la neoformazione, aumentando così la formazione di bolle.

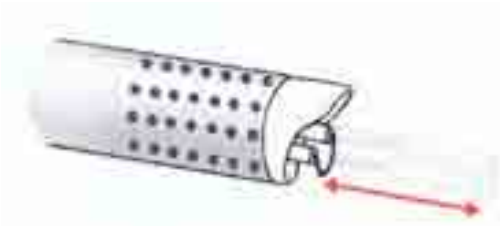


Fig.6

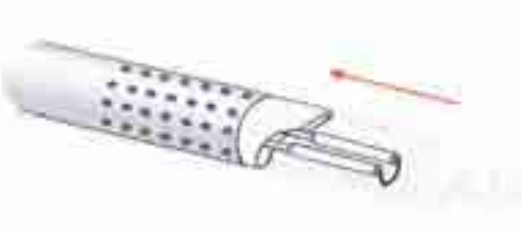


Fig.7

Recupero del materiale

Il recupero dei frammenti derivanti dallo slicing dovrebbe essere dilazionato il più possibile, finchè è possibile mantenere una buona visione del campo operatorio, e può essere effettuato mediante:

- Uncinamento con ansa del resettore e estrazione del resettore in toto: è la manovra più veloce, tuttavia espone a traumatismo del canale cervicale, è difficile da eseguire senza reintroduzione dello speculum e aumenta il rischio di embolia gassosa
- Uncinamento con ansa del resettore con estrazione dell'ansa e mantenimento della camicia esterna in situ: è una manovra più sicura, ma un po' più lenta e indaginosa e qualche volta difficoltosa se i frammenti di mioma (di consistenza maggiore di quelli dei polipi), sono stati confezionati correttamente sfruttando tutta la capacità dell'ansa e quindi di grandi dimensioni
- Rimozione tramite lavaggio endocavitario: è scarsamente efficace se i frammenti sono numerosi e di consistenza elevata
- Rimozione alla cieca con pinza ad anelli o curette: da evitare in quanto traumatica e spesso incompleta, può essere considerata in caso di resezione del peduncolo di un grosso polipo che non risulta estraibile attraverso il canale cervicale se uncinato con l'ansa.

Inconvenienti

Gli inconvenienti più frequenti sono:

CAVITA' NON DISTESA A CAUSA DI:

- Esaurimento della sacca
- Tubi di erogazione troppo sottili o piegati
- Rubinetto chiuso
- Pompa di erogazione chiusa o mal regolata
- Strumento con l'estremita' troppo vicina alla parete

TORBIDITA' DEL MEZZO DI DISTENSIONE A CAUSA DI:

- Posizione dello strumento a contatto con la parete
- Detriti che occludono le vie di deflusso
- Tubo di deflusso piegato
- Rubinetto di deflusso chiuso
- Bolle di gas
- Appannamento ottica-telecamera
- Inefficienza del sistema di lavaggio

GAS ALL'INTERNO DELLA CAVITA' A CAUSA DI:

- Introduzione attraverso il sistema di lavaggio
- Aria ambiente introdotta all'interno dell'utero
- Prodotti della vaporizzazione del tessuto
- Effetto termoelettrico dell'ansa all'interno del mezzo liquido di distensione

Qualunque sia la causa della formazione di bolle, queste, raccogliendosi sul fondo o sulla parete anteriore, ostacolano la visione e il funzionamento dell'ansa: il modo migliore per eliminarle è avvicinarsi ad esse con i fori contenuti sulla camicia esterna per aspirarle con il sistema di deflusso.

CAPITOLO 13

PREPARAZIONE DELL'ENDOMETRIO PER L'ISTEROSCOPIA OPERATIVA

Nelle donne in età fertile, l'isteroscopia, e in particolare l'isteroscopia operativa, viene effettuata durante la fase follicolare del ciclo mestruale, subito dopo il flusso mestruale, momento in cui lo spessore dell'endometrio, nella sua curva ciclica di crescita, è al punto più basso (5 mm). L'operatore deve effettuare la chirurgia isteroscopica nelle migliore condizioni di visibilità possibile, senza la presenza di detriti, muco o tessuto fluttuanti nel mezzo di distensione. Da qui l'importanza di un endometrio regolare e sottile. La valutazione del timing endometriale può essere sufficiente per effettuare procedure isteroscopiche, come la terapia dell'utero setto e l'asportazione di polipi endometriali, ma nel caso di procedure come l'ablazione endometriale e la miomectomia resettoscopica è necessario far precedere la chirurgia da una preparazione endometriale. Questa permette di migliorare la visibilità dell'operatore limitando la perdita di sangue e riducendo l'assorbimento di fluido e facilita, nel caso di resezione endometriale, la rimozione totale della mucosa uterina determinando un incremento di successo della tecnica. Il trattamento preoperatorio inoltre permette di effettuare la procedura in ogni momento indipendentemente dal timing endometriale. Diversi agenti farmacologici possono essere utilizzati per indurre l'assottigliamento e l'atrofia dell'endometrio, tra cui:

- i progestinici
- il Danazolo
- gli agonisti del GnRH
- gli antagonisti del GnRH
- il raloxifene.

In assenza di questi farmaci, tali effetti possono essere raggiunti tramite tecniche meccaniche come il curettage, anche se i risultati ottenuti sono inferiori.

Progestinici

Il progesterone ed i progestinici sono stati senza dubbio i farmaci più utilizzati come trattamento pre-operatorio per l'isteroscopia operativa. Le modificazioni indotte a livello endometriale sono ormai ben note, ma, al di là delle modificazioni puramente morfologiche, quali la decidualizzazione e l'atrofia ghiandolare, i progestinici determinano effetti diretti, quale l'effetto antimitotico per la loro capacità di arrestare la mitosi in fase G1, di prevenire la sin-

tesi del DNA ed inoltre di ridurre e/o inibire la sintesi dei recettori per l'estradiolo nonché il legame di questi con il proprio recettore. Esistono diversi tipi di progestinici e tra ciascuna categoria ci sono molte differenze proprio per la diversa attività biologica e la relativa potenza: ogni progestinico possiede una maggiore o minore capacità di mimare quelle che sono le funzioni biologiche indotte dal progesterone naturale; oltre all'attività progestinica ognuno di questi composti possiede altre attività biologiche rappresentate dagli effetti estrogenici, anti-estrogenici, androgenici, anti-androgenici e aldosterone–agonista. Sebbene i progestinici determinino l'atrofia dell'endometrio, questo effetto è raggiunto solamente dopo un lungo periodo di tempo e con alte dosi. L'assottigliamento della rima endometriale e l'atrofia ghiandolare possono essere raggiunte utilizzando alte dosi di medrossiprogesterone acetato 20-30 mg/die o megestrolo acetato 20-30 mg/die per 4-6 settimane. Iniezioni settimanali di progesterone idrosolubile (100) mg possono essere somministrate per 6 settimane.

Gli effetti collaterali di questi farmaci quali, la ritenzione salina, l'aumento di peso, la tensione mammaria, il sanguinamento persistente, la depressione, possono determinare una scadente compliance da parte della paziente anche in previsione del lungo periodo di assunzione.

Danazolo

Altro farmaco utilizzato è il danazolo, uno steroide sintetico, derivato isossazolico del 17α etiniltestosterone con effetti androgenici e misti progestinici e antiprogestinici: impedisce l'ovulazione bloccando il picco pre-ovulatorio di LH e FSH, inducendo bassi livelli circolanti di estrogeni progesterone, in quanto inibisce la sintesi degli enzimi della steroidogenesi e aumenta la quota di testosterone libero. L'uso del testosterone sarebbe proprio il responsabile dell'atrofia endometriale e della progressiva riduzione dei flussi mestruali. Tali effetti si ottengono con un dosaggio di 800 mg/die da assumere per via orale per sei settimane. I risultati sono un endometrio notevolmente ridotto di spessore. Sebbene l'atrofia endometriale sia più uniforme e consistente rispetto a quella che si ottiene con l'uso di progestinici ad alte dosi, molte pazienti non sono in grado di tollerare gli effetti collaterali degli androgeni quali acne, irsutismo, seborrea, alterazioni del timbro della voce, riduzione del volume delle mammelle, l'aumento di peso, la diminuzione della libido, la ritenzione di liquidi,

l'instabilità emozionale, la depressione. L'efficacia del trattamento farmacologico pre-isteroscopia operativa con danazolo (200 mg 3 volte a settimana per 5 settimane) e con gestrinone (2.5 mg al giorno due volte alla settimana per 5 settimane) è stato valutato in uno studio condotto in 136 pazienti. L'efficacia di entrambi i farmaci è simile determinando una notevole riduzione dello spessore endometriale e migliori condizioni di operabilità. Tuttavia il gestrinone è preferito dalle pazienti soprattutto per la modalità di somministrazione (2 volte a settimana *vs* tre). Il danazolo somministrato per via vaginale a dosi di 200 mg per 20-30 giorni, può essere un efficace alternativa alla somministrazione orale. Infatti è stata dimostrata un' efficacia pari alla somministrazione dello stesso farmaco per via orale e a dosaggio maggiore.

Analoghi del GnRH - Agonisti & Antagonisti del GnRh

L'avvento dell'uso degli agonisti del GnRH, particolarmente quelli nelle forme depot, ha facilitato la preparazione dell'endometrio, in quanto questi composti producono uno stato ipoestrogenico e, conseguentemente, uniformità d'atrofia dell'endometrio. L'azione dei GnRH-agonisti si traduce a livello ipofisario in un iniziale release dose dipendente di LH e FSH della durata di 2-3 settimane (flare up); in seguito a terapia cronica si ha una perdita della sensibilità ipofisaria al GnRH endogeno, per una inibizione del recycling dei recettori (down regulation). Questo effetto determina una diminuita secrezione di FSH con diminuiti livelli di LH biologicamente attivo: pertanto, nella donna, la somministrazione di agonisti del GnRH per lungo periodo inibisce la maturazione follicolare e determina la riduzione dei livelli sierici di 17-ß-estradiolo a valori corrispondenti alla fase follicolare precoce, configurando uno stato di reversibile "ipogonadismo ipogonadotropo". Questa condizione determina una riduzione dello spessore dell'endometrio. L'utilizzo delle forme depot determina un'atrofia endometriale tale per cui l'intervento chirurgico può essere effettuato un mese dopo l'iniezione intramuscolare della dose di farmaco di 3.75 mg. Tuttavia un numero significativo di pazienti non raggiunge la completa atrofia dell'endometrio in questo lasso di tempo, proprio a causa della variabilità della fase di flare-up. Approssimativamente circa il 25-30% delle pazienti può avere ancora un endometrio ispessito seguente la desensibilizzazione. Per questa ragione, nella maggior parte dei casi, è utile eseguire una seconda iniezione di farmaco a distanza di 4 settimane dalla

prima, al fine di assicurarsi la completa e sufficiente desensibilizzazione e quindi la produzione di un endometrio atrofico in più del 95% delle pazienti. La paziente obesa necessita solitamente di una dose maggiore (anche 11.75 mg) per ridurre lo spessore endometriale. L'ablazione endometriale è effettuata a distanza di 2 -3 mesi dalla somministrazione.
Anche le pazienti con leiomiomi sottomucosi necessitano di una preparazione farmacologica prima di essere sottoposte a miomectomia resettoscopica. L'uso dei GnRH agonisti apporta notevoli benefici come ridotta vascolarizzazione e riduzioni nella misura del mioma che facilitano l'esecuzione della procedura, oltre ad un controllo del sanguinamento stesso. Inoltre, l'endometrio diventa sottile permettendo una migliore visualizzazione durante la procedura. In generale il GnRH agonista alla dose di 3.75 mg depot è somministrato per 3 mesi con iniezioni mensili. La decisione dell'utilizzo della preparazione ormonale si basa sulla valutazione della singola paziente, considerando il sanguinamento, i livelli di emoglobina della donna, le dimensioni e il tipo di leiomioma. Gli effetti collaterali da tenere presenti sono: vampate di calore (90%), secchezza vaginale, cefalea, alterazioni dell'umore, depressione, riduzione della densità minerale se assunti per un periodo prolungato di tempo. Da non sottovalutare, inoltre, l'effetto della somministrazione a lungo termine di tali composti che determinano una stenosi cervicale.
Recentemente, per quelle pazienti che non sono in grado di sopportare l'utilizzo dell'analogo, una valida alternativa è rappresentata dagli antagonisti del GnRH. Questi composti hanno un meccanismo d'azione differente rispetto ai GnRH-analoghi. Mentre gli analoghi, dopo un iniziale effetto di stimolazione ipofisaria inducono una desensibilizzazione delle cellule gonadotropiniche e una riduzione del numero di recettori per il GnRH sulla membrana cellulare (down-regulation), gli antagonisti producono un immediato effetto bloccando in modo competitivo i recettori del GnRH e sopprimendo la secrezione di LH. Tale soppressione è dose-dipendente. A piccole dosi la soppressione dell'LH è minima mentre a dosi elevate può essere raggiunta una completa soppressione dell'LH. Gli antagonisti del GnRH interagiscono con il programma mitotico delle cellule coinvolte nella follicolo genesi e nello sviluppo endometriale. In particolare, è stato osservato, che l'utilizzo contemporaneo di GnRH-antagonista e progesterone crea una condizione di atrofia endome-

triale simile a quella ottenuta con i preparati farmacologici sopramenzionati. Tale condizione è raggiunta utilizzando l'associazione in ogni momento del ciclo mestruale e rispetto agli altri trattamenti l'associazione presenta un minor numero di effetti collaterali e grande flessibilità.

Raloxifene

Il raloxifene è un analogo del tamoxifene con attività estrogenica di tipo agonista/antagonista. La sperimentazione animale ne ha dimostrato una selettività tissutale, con antagonismo su utero e mammella (inibisce la proliferazione dell'epitelio mammario e dell'endometrio) e agonismo su osso e metabolismo lipidico (preserva la densità minerale ossea e ha un effetto ipolipemizzante). Un recente studio ha valutato l'effetto antiproliferativo sull'endometrio di un'associazione di progestinici e raloxifene (75 µg/die di desogestrel + 60 mg raloxifene) per via vaginale, rispetto all'uso di danazolo per via orale (200 mg 3 volte al giorno) o progestinici (75 µg/die di desogestrel) per via orale. I risultati hanno dimostrato che l'associazione di progestinici e raloxifene determina dopo 10 giorni di trattamento uno spessore endometriale di 3 mm, quindi una riduzione dello spessore maggiore rispetto agli altri farmaci e in tempi minori. Inoltre le pazienti che hanno assunto la combinazione di farmaci non hanno mostrato effetti collaterali. Infine, se paragonato ad altri trattamenti, in particolare agli analoghi del GnRH, tale associazione presenta costi minori.

Conclusioni

In conclusione la preparazione farmacologica dell'endometrio permette all'operatore di avere condizioni di visibilità ottimali attraverso un assottigliamento e uniformità dell'endometrio e una riduzione del flusso sanguigno, permettendogli inoltre di effettuare la procedura chirurgica in ogni momento indipendentemente dal timing endometriale. Abbiamo a disposizione diversi trattamenti farmacologici, tutti efficaci ma con caratteristiche diverse. Nella scelta del farmaco è dunque fondamentale valutare le condizioni cliniche e la patologia della paziente, nonché i tempi di preparazione rispetto all'intervento e i costi del trattamento stesso in relazione all'efficacia e alla compliance della paziente.

Bibliografia

1. *Brooks PG, Serden SP, Davos I. Hormonal inhibition of endometrium for resectoscopic endoemtrial ablation. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1601*
2. *BS.Apgar , G.Greenberg. "Using progestins in clinical practice". Am Acad Fam Physicians 2000;62:1839-46*
3. *Rich AD, Manyonda IT, Patel R et al. A comparison of the efficacy of danazol, norethisterone, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in endometrial thinning prior to ablation: a pilot study. Gynecol Endosc 1995; 4:59.*
4. *Whitehead MI, Siddle NC, Townsend PT et al. The use of progestins and progesterone in the treatment of climateric and post-menopausal symptons. In: Progesterone or Progestins. C. Wayne-Bardin, E. Milgron, P. Mouvois-Jarvis (Eds.), Raven Press Publisher, New York, 1983, p. 277.*
5. *Goldrath MH. Use of danazol in hysteroscopic surgery for menorrhagia. J Reprod Med 1990; 35 (1 Suppl): 91-6*
6. *Triolo O, De Vivo A, Benedetto V et al. Gestrinone versus danazol as preoperative treatment for hysteroscopic surgery: a prospective, randomized evaluation. Fertil Steril. 2006 Apr; 85 (4): 1027-31*
7. *Luisi S, Razzi S, Lazzeri L et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with menorrhagia during fertile age. Fertil Steril. 2009 Oct;92(4):1351-4. Epub 2008 Oct 18.*
8. *Clayton R.N.. Mechanism of GnRH action in gonadotrophs. Human Reprod. 1988; 3:479,*
9. *AJ Friedman "GnRH agonist: patient selection, drug information, monitoring and side effects" In:Barbieri RL, Friedman AJ, editors "Gonadotropin releasing hormone analogs" NewYork:Elsevier Science Pub Co 1991 p.17*
10. *Parazzini F, Vercellini P, De Giorgi O et al. Efficacy of preoperative medical treatment in facilitating hysteroscopic endometrial resection, myomectomy and metroplasty: literature review. Hum Reprod. 1998:13:2592.*
11. *Cicinelli E, Pinto V, Tinelli R et al. Rapid endometrial preparation for hysteroscopic surgery with oral desogestrel plus vaginal raloxifene: a prospective, randomized pilot study. Fertil Steril 2007; 3:698*

CAPITOLO 14

COMPLICANZE DELL'ISTEROSCOPIA OPERATIVA E LORO PREVENZIONE

La chirurgia isteroscopica è una chirurgia mini invasiva, ma non deve essere considerata una chirurgia minore. Insieme ai suoi indiscutibili vantaggi nella terapia della patologia uterina benigna ha anche i suoi potenziali rischi, associati sia alla inesperienza del chirurgo che ai dettagli della tecnica.
L'incidenza globale di complicanze riportata in letteratura è del 3%.
Le complicanze della chirurgia isteroscopica si possono dividere in aspecifiche e specifiche.
Le complicanze ASPECIFICHE sono comuni a tutte le procedure strumentali che richiedono la dilatazione e l'esplorazione endocavitaria (biopsia endometriale, D&C) e possono essere di natura traumatica, infettiva, emorragica ed anestesiologica.
Le complicanze SPECIFICHE invece sono legate strettamente alla tecnica endoscopica, agli strumenti ed ai mezzi di distensione utilizzati. Le complicanze specifiche a loro volta sono di due tipi: **chirurgiche e mediche.**
Le complicanze CHIRURGICHE includono : i traumi, l'emorragia ed il danno termico.
1. TRAUMI: includono le lacerazioni e le perforazioni.
Le *lacerazioni* sono dovute alle manovre forzate di trazione e dilatazione sul collo dell'utero. Tale manovra può risultare maggiormente difficoltosa quando la visione diretta del canale cervicale viene a mancare per eccessivo muco, sinechie, sanguinamento o spiccata antero o retroversione del corpo uterino, favorendo dei falsi passaggi. L'ostacolo alla progressione dei dilatatori (stenosi, eccessiva angolazione collo-corpo) è presente in circa 3% dei casi e costringendo l'operatore ad esercitare una trazione eccessiva sulla pinza da collo determina un cedimento delle strutture cervicali soprattutto in presenza di atrofia menopausale e processi infiammatori cronici. Di solito queste lesioni non destano preoccupazione perchè non determinano importanti perdite ematiche.
Le *"false strade"* determinano pochi problemi dal punto di vista clinico in quanto se riconosciute in tempo non creano grossi problemi all'operatore ma vanno sempre diagnosticate per evitare un'eventuale perforazione. La falsa strada è rappresentata da una divaricazione delle fibre muscolari, un "tunnel" nel miometrio, senza un vero e proprio taglio dei fasci miometriali. La diagnosi intempestiva consente di ritirare lo strumento cercando di rio-

rientarlo nell'asse del canale e di ritrovare il passaggio corretto verso la cavità uterina.

Le *perforazioni* uterine sono causate dall'introduzione degli strumenti e possono arrecare un danno variabile, dipendente dalla sede e dal diametro dello strumento utilizzato. Una distinzione importante va fatta tra la perforazione meccanica prodotta dalla punta smussa del dilatatore cervicale oppure dal resettoscopio passivo e quella prodotta dall'ansa attivata. Di solito la perforazione meccanica determina solo una divaricazione delle fibre miometriali senza una vera e propria sezione delle stesse con la creazione di una lesione limitata di solito seguita dalla riparazione spontanea. Le più gravi perforazioni sono quelle che avvengono durante le manovre di resezione, da "ansa termica", in quanto sono incontrollabili dal punto di vista tattile e possono coinvolgere organi adiacenti come la vescica e l'intestino: sono di solito il risultato di un'errore in corso di resezione troppo profonda soprattutto nelle zone di minimo spessore miometriale come le zone cornuali (5 mm) oppure istmica (7mm), ma anche in corso di miomectomie con un margine libero miometriale < 10 mm. È una complicanza più rara ma può recare gravi danni. Nella perforazione da ansa termica la corrente elettrica determina la sezione delle fibre miometriali con seguente perdita di sostanza della parete uterina. La perforazione da ansa termica avviene in fase operativa durante l'attivazione del resettoscopio. Gli interventi più a rischio per questo tipo di complicanza sono l'ablazione endometriale, la miomectomia di voluminosi miomi sottomucosi con importante componente intramurale, sinechiolisi e metroplastica. Le più frequenti lesioni sono quelle dell'istmo, più rare quelle del fondo uterino. Le lesioni della linea mediana dell'utero sono spesso asintomatiche e non determinano perdite ematiche, mentre la perforazione delle aree laterali, istmica o cornuale sono gravate spesso da emorragie e dalla compromissione della fertilità della paziente.

Se la perforazione è dovuta all'introduzione cruenta dello strumento è auspicabile una condotta di attesa che include una stretta osservazione nelle 24 ore successive con controlllo dei parametri vitali e ematochimici e copertura antibiotica. Nel caso di perforazione avvenuta durante la resezione il primo segno è la visione offuscata dovuta alla rapida caduta della pressione intracavitaria, momento critico che richiede la pronta sospensione dell'intervento ed impone l'esecuzione di una laparoscopia d'urgenza.

Prevenzione: *la prevenzione delle perforazioni uterine include una tecnica appropriata in fase di dilatazione, cauta introduzione del resettore sotto controllo visivo, il rispetto di una tecnica rigorosa che prevede di operare in condizioni di* ***perfetta visione****, buona* ***distensione*** *delle pareti uterine,* ***controllo della profondità di resezione****, utilizzo del* ***movimento passivo del resettore*** *in senso postero-anteriore, sempre verso l'operatore, riconoscimento tempestivo delle "false strade",* ***controllo ecografico*** *intraoperatorio nei casi difficili (sinechiolisi di sinechie severe, miomectomie con importante componente intramurale) e non per ultimo l'utilizzo del resettore dopo un congruo periodo di training dell'operatore.*

2. EMORRAGIE: le complicanze emorragiche possono essere la conseguenza di una lacerazione o perforazione (sanguinamento post traumatico) oppure possono avvenire durante le resezioni di lesioni ipervascolarizzate o con profondo coinvolgimento della componente intramurale oppure di estese superficie cruentate.

Prevenzione: *prevenzione delle perforazioni e delle false strade, coagulazione dei vasi prima della sezione, preparazione preoperatoria con GnRH analoghi*

3. DANNO TERMICO: questa lesione può essere particolarmente grave in quanto può produrre lesioni ad organi aderenti all'utero (intestino, vescica) e può non essere diagnosticata immediatamente. Se viene lesionata un'ansa intestinale si manifesta peritonite con dolore addominale, febbre, nausea ed ileo, se invece la lesione è localizzata a livello della vescica compare ematuria e uroperitoneo. Le lesioni da danno termico sono più estese con l'uso della corrente da coagulo (onde interrotte) oppure con corrente mista taglio-coagulo piuttosto che con il taglio puro. Quando la lesione coinvolge le aree con miometrio sottile tipo zone cornuali, oppure si lavora nella profondità del miometrio nei casi di miomectomia G2 il danno termico può interessare tutto lo spessore del muscolo uterino con successiva compromissione degli organi adiacenti, ma anche in presenza di lesioni meno profonde l'istaurarsi della necrosi a livello dei fasci miometriali crea una cicatrice fibrotica di minor resistenza con conseguente alterazione dell'anatomia e della funzionalità contrattile. L'effetto di una cicatrizzazione viziosa della parete uterina incide molto sulla futura fertilità, aumentando il rischio di rottura uterina in corso di successiva gravidanza.

Prevenzione: *uso corretto della corrente da taglio e coagulo, impiego consigliabile del taglio puro, limitando l'impiego della coagulazione, preparazione con analoghi GnRH in caso di miomi con importante componente intramurale, selezione corretta dei casi di miomectomia (presenza di margine libero miometriale >5 mm in mani esperte), uso delle nuove tecniche di miomectomia isteroscopica volte a favorire la protrusione della componente intramurale del mioma in cavità preservando i fasci miometriali sani, adiacenti ("ansa fredda", "in toto enucleation")*

Le complicanze MEDICHE includono le infezioni, le reazioni allergiche, le complicanze metaboliche legate all'uso di mezzi di distensione uterina e l'embolia gassosa.

1. Le complicanze INFETTIVE sono abbastanza rare nella chirurgia isteroscopica. L'incidenza riportata in letteratura varia da 1/34 a 7/4000 casi. L'intervento e soprattutto l'uso dei mezzi di distensione "liquidi" che favoriscono la crescita di germi agendo come terreni di coltura (Hyscon, sorbitolo) sono i principali fattori di rischio per l'insorgenza o la riacutizzazione di processi flogistici. Le complicanze infettive dell'isteroscopia operativa nell'85-90% sono di natura esogena, cioè legata al passaggio dei germi attraverso la vagina ed il canale cervicale nella cavità uterina durante le manovre di dilatazione ed inserimento ripetuto dell'isteroscopio durante l'intervento. Nel rimanente 10-15% le infezioni sono dovute alla presenza endogena di germi, cioè all'esistenza di una condizione di malattia infiammatoria pelvica pregressa, l'isteroscopia operativa con l'immissione sotto pressione di mezzi liquidi di distensione uterina facilitando il passaggio transtubarico di germi. Le infezioni endogene sono costituite da una flora eterogenea endocervicale e/o delle salpingi anche in assenza di sintomatologia, maggiormente rappresentata da Chlamydia, Mycoplasma o Neisseria.

Prevenzione: *profilassi antibiotica short term nei casi di pregressa malattia infiammatoria pelvica, esecuzione di colture endocervicali quando nell'anamesi esiste una storia di infezione pelvica.*

2. Le complicanze ALLERGICHE sono soprattutto legate all'uso di Hyscon (Dextran 70 al 32%).

Anche se rara l'anafilassi può manifestarsi nelle donne con precedente sensibilizzazione secondaria ad una instillazione pregressa di destrano oppure,

secondo alcuni Autori, alle reazioni crociate con altri antigeni di tipo streptococcico o pneumococcico. Sono state descritte alcune reazioni allergiche locali tipo rash cutaneo.

Prevenzione*: somministrazione endovenosa di 20 ml di destrano a basso peso molecolare.*

3. Le complicanze METABOLICHE della chirurgia isteroscopica sono le più temibili e derivano dal passaggio in circolo dei mezzi di distensione uterina. Un certo livello di passaggio intravasale del liquido di distensione esiste in ogni intervento isteroscopico ma l'eccessivo assorbimento può determinare la ***Sindrome Clinica da Intravasazione*** che rappresenta la causa principale di mortalità della chirurgia isteroscopia.

Nell'isteroscopia operativa classica che utilizza **correnti monopolari** i mezzi di distensione non devono condurre l'elettricità e le soluzioni usate si dividono in **liquidi ad alta viscosita' e a bassa viscosità.**

• Le caratteristiche fisiche delle soluzioni ad alta viscosità, alto peso molecolare (Destrano 70), spiegano il loro ridotto passaggio transperitoneale. L'assorbimento eccessivo di Destrano, un "plasma expander" può portare ad una grave insufficienza ventricolare sinistra (100 ml di Destrano 70 producono un aumento plasmatico di 860 ml). Inoltre, può indurre una coagulazione intravascolare disseminata per le sue proprietà anticoagulanti con effetto antitrombinico e di riduzione dell'aggregazione piastrinica.

• Le soluzioni a bassa viscosità – basso peso molecolare (soluzione di sorbitolo-mannitolo oppure glicina all' 1.5 %) invece diffondono facilmente attraverso il peritoneo provocando intravasazione (fluid overload) con conseguente emodiluizione. Gli interventi in cui si produce un'apertura dei letti vascolari miometriali (ablazione endometriale e specialmente miomectomie di miomi con importante componente intramurale) costituiscono potenziali momenti di insorgenza della Sindrome Clinica da Intravasazione. Altri fattori che influenzano l'intravasazione sono l'età e le condizioni generali della paziente, le malattie cardiovascolari o renali, la pressione endocavitaria, la pervietà tubarica, la superficie ampia di resezione, la tecnica, lo stato ormonale dell'endometrio.

La soluzione di glicina all'1.5% è il più usato mezzo di distensione nella chirurgia isteroscopica perché non elettrolitica e con ottime qualità ottiche. La

glicina è un amminoacido non essenziale naturalmente presente nel sangue. Il suo normale livello nel plasma è 120-150 nmol/L e attraversa facilmente la barriera ematoencefalica. Inoltre ha funzione di neurotrasmettitore inibitore a livello del midollo spinale, del tronco encefalico e della retina e la sua tossicità è stata ampiamente accertata, dovuta principalmente all'azione neurotossica dei suoi prodotti metabolici (gioxsalato, ammoniaca e porfiriene). Il meccanismo della tossicità della glicina è complesso e le manifestazioni cliniche, neurologiche e cardiovascolari incontrate nella chirurgia endoscopica che utilizza questo mezzo di distensione è stato raggruppato sotto il termine di **"TURP syndrome"** in quanto è stato per prima osservato dagli urologi in corso dei trattamenti di resezione transuretrale della prostata. La sindrome TURP si associa ad un quadro multiforme di *manifestazioni neurologiche* come stato confusionale con agitazione fino all'obnubilamento e coma, crisi convulsive focali o generalizzate, encefalopatia, turbe visive fino a cecità temporanea, *segni polmonari (*edema polmonare non cariogeno), *segni cardiaci*, predominanti in prima fase (aumento della pressione venosa centrale e arteriosa, bradicardia; aritmie cardiache ed alterazioni elettrocardiografiche con allargamento e maggior ampiezza del complesso QRS con inversione dell'onda T) ed *alterazioni ematologiche* (emodiluizione con iponatremia e ipoprotidemia). La glicina all'1.5%, essendo una soluzione ipoosmolare ed ipotonica diffonde liberamente nel settore intracellulare determinando un'iperidratazione intracellulare con iponatriemia. La sintomatologia neurologica è dovuta in parte all'edema cerebrale e di solito è clinicamente rilevante a valori di natriemia inferiori a 110 mEQ/l (un assorbimento di circa 1000 ml determina di solito un'abbassamento di circa 7 mMoli/L di Na).

L'introduzione della **tecnologia bipolare** e l'aumento degli interventi ambulatoriali ha determinato una riduzione della temibile complicanza legata all'intravasazione di soluzione ipertonica, in quanto per la distensione della cavità uterina si utilizza in questi casi la soluzione fisiologica. L'assorbimento eccessivo di soluzione fisiologica può portare ad intossicazione d'acqua, con rischio di edema polmonare, ma senza indurre modificazioni della natremia. Per evitare l'iperassorbimento di soluzione fisiologica è buona regola, esattamente come negli interventi di resettoscopia monopolare monitorare il bilancio di liquidi e non superare la soglia dei 2-2,5 l.

4. L'embolia gassosa è una rara (1 caso/25.000-30.000) ma devastante complicanza conseguente all'apertura traumatica di grossi vasi venosi. La letteratura riporta 7 casi di embolia gassosa con esito letale in 5 casi, dopo isteroscopia effettuata per 5 diverse indicazioni.

Prevenzione:

- *prestare attenzione alla quantità di liquido intravasato che non deve superare 1 l (se si usa tecnologia monopolare) attraverso sistemi di monitoraggio del bilancio del liquido di distensione durante l'intervento controllando attentamente le entrare e le uscite*
- *monitorare la natriemia immediatamente dopo l'intervento o durante l'atto operatorio appena il bilancio del mezzo di distensione supera 600-800 ml*
- *interrompere immediatamente l'intervento se il bilancio arriva ad 1 l oppure se si sospetta una perforazione*
- *controllare il sistema dei tubi, evitare l'uso del Trendelenburg, evitare gli speculum con peso, dilatare con delicatezza, non lasciare la cervice esposta all'aria ambiente, ridurre al minimo le manovre di estrazione e reintroduzione del resettore*
- *non aprire troppo i letti vascolari miometriali (attenzione alla profondità dell'ablazione ed alla miomectomia intramurale)*
- *evitare le pressioni di erogazione che superano i 100 mmHg soprattutto in uteri piccoli, da nullipara*
- *preferire l'anestesia locoregionale per poter diagnosticare precocemente i sintomi neurologici di un'eventuale overload*
- *preparare l'endometrio con GnRH analoghi o Danazolo per ridurre la vascolarizzazione*
- *cautela nell'uso della soluzione di glicina in pazienti cardiopatiche, nefropatiche ed epatopatiche*
- *utilizzare soluzioni di glicina marcate con etanolo 1% e utilizzare l'alcolimetria per diagnosticare la sindrome da intravasazione (la concentrazione di etanolo nell'espirato sono proporzionali alla quantità di liquido intravasato ed alla iponatriemia)*
- *preferire l'uso della* ***tecnologia bipolare*** *a quella monopolare*

Bibliografia

1. *Shveiky D, Rojansky N, Revel A et al. Complications of hysteroscopic surgery: "Beyond the learning curve" Journal of Minimally Invasive Gynecology 2007 Mar-Apr;14(2):218-22*
2. *Propst AM, Liberman RF, Harlow BL et al. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. Obstet Gynecol 2000 Oct; 96(4):517-20.*
3. *Mc Lucas B Hyscon complications in hysteroscopic surgery. Obstet Gynecol Survì 1991 Apr;46(4):196-200.*
4. *Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K et al. Complications of hysteroscopy: a prospective multicenter study. Obstet Gynecol 2000 Aug;96(2):266-70*
5. *Cooper JM, Brady RM Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. Obstet Gynecol Clin North Am 2000 Jun;27(2):347-66*
6. *Witz CA, Silveberg KM, Burns WN et al. Complications associated with the absorption of hysteroscopic fluid media. Fertil Steril 1993 Nov;60(5):745-56.*
7. *Litta P, Vasile C Complications of operative hysteroscopy: a case report. It J Gynaec Obstet. 1:27-29, 1996*
8. *Bradley LD Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk Curr Opin Obstet Gynecol. 2002 Aug;14(4):409-15*
9. *Loffer FD Complications of hysteroscopy-their cause, prevention and correction J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1995 Nov;3(1):11-26*
10. *Brooks PG Venous air embolism during operative hysteroscopy.J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1997 May;4(3):399-402. Review*

CAPITOLO 15

POLIPECTOMIA

I polipi sono neoplasie benigne endometriali, classicamente definite come "protrusioni nodulari benigne al di sopra della superficie endometriale, costituite da stroma e ghiandole endometriali a distribuzione irregolare", che mostrano spesso anche una proliferazione anomala delle cellule stromali con vasi sanguigni dotati di parete più spessa.

Indicazioni

Le ragioni a favore del trattamento dei polipi endometriali o istmici sono le seguenti:

I polipi possono causare infertilità
I polipi possono essere causa di sanguinamento uterino anomalo
Esiste un rischio di lesioni preneoplastiche o neoplastiche,

Le ragioni per le quali il trattamento è messo in discussione sono le seguenti:

La prevalenza nella popolazione femminile generale è molto alta (24-25%)
I polipi sono asintomatici nel 45% delle donne
I polipi non sempre causano infertilità
I polipi possono regredire spontaneamente o essere espulsi
L'ecografia spesso fallisce la diagnosi
Esiste un basso rischio di lesioni preneoplastiche o neoplastiche nelle donne asintomatiche prima della menopausa

Prerequisito indispensabile a programmare una polipectomia va considerata una diagnosi certa. La sonoisterografia appare essere l'esame più indicato a confermare l'esistenza di un polipo endometriale o istmico sospettato sulla base di una ecografia transvaginale basale e a fornire le informazioni (in particolare sede e dimensioni) necessarie a programmare le modalità dell'asportazione del polipo.
L'effettuazione di una isteroscopia solo diagnostica va considerata superflua: la diagnosi isteroscopica va inserita in un programma see & treat.
E' certo che alcuni polipi possono regredire o essere espulsi: in una donna asintomatica prima della menopausa l'atteggiamento corretto è quindi quel-

lo di confermare la diagnosi a distanza di almeno 3 mesi dal primo riscontro con un esame condotto in fase proliferativa precoce.

Non ci sono dati certi sull'associazione tra polipi endometriali e fertilità. I meccanismi attraverso i quali i polipi potrebbero influenzare la fertilità sono:

- L'interferenza meccanica con il trasporto degli spermatozoi o l'impianto dell'embrione
- Aumentata produzione di fattori inibitori quali la glicodelina.

La polipectomia isteroscopica appare aumentare sia il tasso di gravidanza spontanea sia quello dopo inseminazione intrauterina, indipendentemente dalle dimensioni del polipo. Il tasso di gravidanza risulta significativamente più alto dopo asportazione di polipi localizzati vicino all'ostio tubarico rispetto a quelli localizzati sulle pareti della cavità.
Se viene diagnosticato un polipo endometriale durante un ciclo di PMA, la polipectomia con continuazione del ciclo sembra l'opzione consigliabile.

La prevalenza di polipi nelle donne con sanguinamento uterino anomalo varia grandemente in letteratura, dal 10% al 30% in relazione allo stato ormonale: la maggior parte dei polipi non produce sintomi.
La polipectomia isteroscopica risolve il sintomo del sanguinamento nella maggior parte dei casi. Tuttavia a distanza di 1-4 anni dalla polipectomia solo la metà circa delle pazienti è libera dal sintomo: tale percentuale è risultata più elevata nelle pazienti sottoposte a sola polipectomia rispetto a quelle in cui si è associata un'ablazione endometriale o un inserimento di Mirena.

La presenza di neoplasia o iperplasia atipica in un polipo endometriale è stimata in letteratura variare dal 1.3% al 6.3% (Tab. 1).

Autore	Casi	%
Ferrazzi (2009)	1922	3.3%
Lieng (2007)	411	3.4%
Savelli (2003)	509	3.9%
Shushan A (2004)	300	1.3%
Preutthipan S (2005)	240	2.9%
Machtinger R (2005)	438	3.2%
Ben-Arie A (2004)	430	6.3%

Tab. 1 - Prevalenza di neoplasia o iperplasia atipica nei polipi endometriali

I fattori significativi di rischio neoplastico o preneoplastico risultano essere:

- L'età
- Lo stato menopausale
- L'ipertensione
- Le dimensioni maggiori di 1,5 cm

Al contrario peso, BMI, parità, aborti pregressi, diabete, terapia ormonale sostitutiva, terapia con tamoxifene e contraccettivi orali, sanguinamento uterino anomalo, non hanno un ruolo significativo.
I polipi asintomatici nelle donne in premenopausa risultano associati ad un rischio preneoplastico o neoplastico assente.
La presenza di iperplasia atipica sembra essere più frequente nell'endometrio apparentemente normale circostante i polipi, specie nelle donne in menopausa o in premenopausa di età > 40 anni, e quando i polipi sono più grossi.

Polipi cervicali
La diagnosi dei polipi cervicali è solitamente clinica. La maggior parte di essi sono asintomatici. Nelle donne con citologia cervicale negativa il rischio di degenerazione neoplastica è del tutto trascurabile. Circa un polipo cervicale su 4 è associato ad un polipo endometriale, mentre circa 1 su 6 risulta avere in realtà un peduncolo in sede endometriale o istmica.

Tecnica

La polipectomia è l'intervento di isteroscopia operativa più frequente: essa può essere fatta sia con miniisteroscopi che con resettori. Nel caso dell'uso di ministeroscopi operativi, attraverso il canale operativo possono essere utilizzati:

- strumenti meccanici (forbicine, pinze da presa)
- elettrodi sottili bipolari.

Strumenti meccanici

In caso di polipi peduncolati è consigliabile l'uso delle pinze da presa, con le quali va afferrato il peduncolo e successivamente esercitato un movimento di spinta verso il fondo (non di trazione) in modo che l'articolazione delle branche della pinza eserciti un effetto di taglio. In caso di polipi sessili con larga base di impianto possono essere utilizzate le forbicine. Il limite dell'uso degli strumenti meccanici è la possibilità di un modesto sanguinamento e la mancata coagulazione della base di impianto con possibile (anche se non dimostrata con evidenza) maggiore incidenza di recidive, il loro vantaggio è il basso costo.

Elettrodi sottili bipolari

Questi elettrodi possono essere azionati per un'azione di taglio sia direttamente sul peduncolo, che nello spessore del polipo stesso, quando le sue dimensioni sono tali da dover procedere alla sua divisione in due o più fette dall'apice alla base del polipo per permetterne separatamente l'estrazione attraverso il canale cervicale (Fig. 1). Questi elettrodi consentono una buona emostasi contemporanea all'azione di taglio e permettono anche la coagulazione della base d'impianto. Il loro svantaggio principale è il costo, qualora si utilizzino elettrodi monouso: tale costo può essere contenuto utilizzando elettrodi parzialmente poliuso.

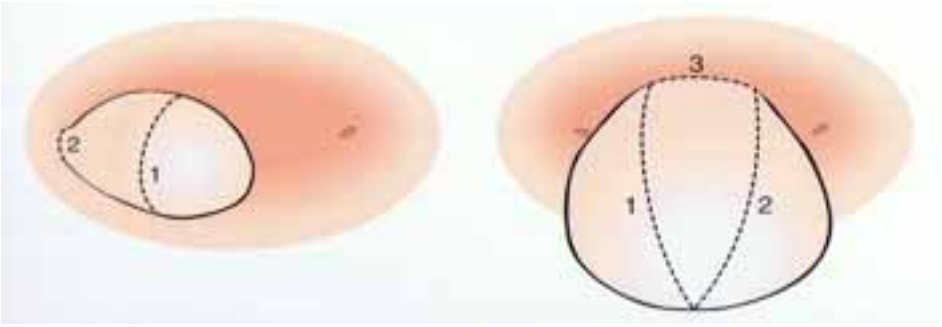


Fig 1 Divisione in parti di un polipo endometriale

Resettori

Quando la scelta dello strumento cade sul resettore, è preferibile utilizzare una comune ansa ortogonale procedendo a slicing successivi sino a completare la resezione del polipo. Nelle donne non desiderose di prole affette da sanguinamento uterino anomalo, è consigliabile procedere ad un'ampia resezione della zona circostante il peduncolo al fine di prevenire le recidive: l'associazione di una resezione endometriale completa è un'opzione da tenere in considerazione per ridurre la frequenza della recidiva del sanguinamento uterino anomalo.

Se si procede ad una semplice polipectomia non vi sono vantaggi nell'uso di un resettore bipolare, poiché la polipectomia è un intervento in cui il rischio di intravasazione del mezzo liquido di distensione o di danni termici a visceri circostanti è praticamente inesistente. L'uso di un resettore bipolare può essere preso in considerazione qualora si intenda associare un'ablazione endometriale estesa.

La scelta dello strumento da utilizzare si basa su molteplici parametri:

- Dimensioni del polipo
- Posizione del polipo
- Caratteristiche del peduncolo
- Numero dei polipi
- Penetrazione cervicale
- Parità
- Desiderio di prole
- Strumentazione disponibile
- Condizioni endometriali

Il principale di questi è costituito dalle dimensioni del polipo, che condiziona la durata della procedura e quindi la compliance della paziente, indipendentemente dallo stato menopausale e dalla parità.
I limiti dimensionali indicati dalla letteratura per un approccio miniisteroscopico sono di 2 cm di diametro: la lunghezza del polipo ha invece una minore rilevanza, non impedendo la resezione diretta del peduncolo con successiva estrazione del polipo in blocco e quindi non condizionando un aumento della durata della procedura. I polipi di dimensioni inferiori a tale limite e a impianto non fundico dovrebbero essere asportati in miniisteroscopia con approccio vaginoscopico senza anestesia (anche se preferibilmente previa divisione in fette per quelli di diametro > 1 cm), mentre quelli di dimensioni superiori o a impianto fundico dovrebbero essere preferibilmente avviati ad una procedura resettoscopia in anestesia o sedazione. Appare difficilmente giustificabile la scelta di una resettochirurgia in anestesia generale nel primo gruppo, mentre è possibile la scelta di una procedura miniisteroscopica anche in presenza di polipi di dimensioni maggiori, tenendo conto dell'esperienza dell'operatore e del consenso della paziente adeguatamente informata della maggiore durata dell'intervento.

Polipectomia cervicale

I polipi cervicali sono generalmente peduncolati con peduncolo sottile e molto vascolarizzato. Inoltre la necessità di lavorare all'interno del canale cervicale fa sì che le feritoie di deflusso del mezzo liquido sulla parete della camicia siano spesso ostruite con difficoltoso funzionamento del sistema di lavaggio: per questi motivi appare preferibile la sezione del peduncolo con elettrodi bipolari sottili, piuttosto che con forbicine, così da evitare il sanguinamento e ridurre le probabilità di una recidiva.

Complicanze

La polipectomia è l'intervento di chirurgia isteroscopica meno gravato da complicanze, anche se nei casi in cui le dimensioni del polipo sono tali da occupare completamente la cavità è opportuno che l'operatore abbia un'espe-

rienza sufficiente a riuscire ad orientarsi al suo interno.
Non è necessaria alcuna preparazione endometriale, ma è sufficiente programmare la polipectomia nella fase proliferativa precoce.
Le complicanze sono del tutto assenti in caso di miniisteroscopia senza uso di anestesia generale, variabili fino ad un massimo dell'8.8% in caso di resettoscopia in anestesia generale (Tab. 2).

	Miniisteroscopia con approccio vaginoscopico, no anestesia		***Resettore o isteroscopio operativo di 7 mm, anestesia generale***	
Autore	***Casi***	***Complicanze (%)***	***Casi***	***Complicazioni (%)***
Bettocchi (2004)	4863	0		
Garuti (2008)	92	0		
Preutthipan S (2005)			240	8.8
Lieng (2007)			411	7.8
Propst (2000)			270	0.4

Tab. 2 – Complicanze della polipectomia

Conclusioni

- I polipi dovrebbero essere rimossi nelle donne sterile nelle quali non è emersa nessun altra causa di sterilità, specie se i polipi sono di dimensioni superiori a 2 cm di diametro o localizzati nei pressi dell'ostio tubarico.
- I polipi di diametro < 1.5 cm nelle donne in premenopausa asintomatiche possono essere tenuti in osservazione, mentre i polipi persistenti sintomatici dovrebbero essere rimossi.
- In postmenopausa tutti i polipi andrebbero rimossi, sia che essi siano sintomatici che asintomatici: è consigliabile un campionamento endometriale in aree distanti dalla base del polipo, specie nelle donne di età superiore ai 40 anni e con polipi grossi.
- La polipectomia dovrebbe essere fatta preferibilmente con approccio vaginoscopico, senza anestesia, utilizzando miniisteroscopi operativi. L'uso del resettore può essere considerato se il polipo è di diametro > 2 cm e/o ha un impianto fundico.

Bibliografia

1. *Schwärzler P, Concin H, Bösch H et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 May;11(5):337-42*
2. *de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW et al. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2003 Oct;110(10):938-47*
3. *Haimov-Kochman R, Deri-Hasid R, Hamani Y et al. The natural course of endometrial polyps: Could they vanish when left untreated? Fertil Steril 2009;92:828.e11–12*
4. *Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. Obstet Gynecol. 1999 Aug;94(2):168-7*
5. *Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W et al. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. Clin Exp Obstet Gynecol. 2003;30(1):23-5.*
6. *Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. J Obstet Gynaecol Res. 2004 Apr;30(2):84-9.*
7. *Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. Hum Reprod. 2005 Jun;20(6):1632-5. Epub 2005 Mar 10*
8. *Stamatellos I, A.Apostolides, Stamatopoulos P. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. Arch Gynecol Obstet. 2008 May;277(5):395-9. Epub 2007 Sep 13*
9. *Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H at al. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. Fertil Steril. 2008 Jul;90(1):180-2. Epub 2007 Sep 24*
10. *Batioglu S, Kaymak O. Does hysteroscopic polypectomy without cycle cancellation affect IVF? Reprod Biomed Online 2005;10:767–9.*
11. *Savelli L, De Iaco P, Santini D et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2003;188:927–31 capitolo 15:Layout 1 29/03/2010 10:13 Pagina 10*
12. *Lieng M., Qvigstad E. Sandvik L. et al. Hysteroscopic resection of symptomatic*

and asymptomatic endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol 14 (2007), pp. 189–194

13. *Henriquez D.D.C.A., Van Dongen H, Wolterbeek R. et al. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: effectiveness of hysteroscopic removal. J Minim Invasive Gynecol 14 (2007), pp. 59–63*
14. *Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y et al. The malignant potential of endometrial polyps. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 115 (2004) 206–210*
15. *Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? Gynecol Obstet Invest. 2004;58(4):212-5. Epub 2004 Aug 12.*
16. *Ferrazzi E, Zupi E, Leone F et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2009 Mar;200(3):235.e1-6. Epub 2008 Nov 21*
17. *Machtinger R, Korach J, Padoa A et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. Int J Gynecol Cancer 2005;15:325–328.*
18. *Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK et al. Ultrasonography based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1997;177:102–8.*
19. *Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps.Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Apr;79(4):317-20.*
20. *Rahimi S, Marani C, Renzi C et al. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. Int J Gynecol Pathol, Vol. 28,N. 6, November 2009*
21. *MacKenzie IZ, Naish C, Rees C at al. Why remove all cervical polyps and examine them histologically? BJOG. 2009 Jul;116(8):1127-9. Epub 2009 Apr 15*
22. *Stamatellos I, Stamatopoulos P, Bontis J. The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps. Arch Gynecol Obstet. 2007 Oct;276(4):299-303. Epub 2007 Jul 25*
23. *Litta P, Cosmi E, Saccardi C et al. Outpatient operative polypectomy using a 5 mm-hysteroscope without anaesthesia and/or analgesia: Advantages and limits. European Journal of Obstetrics and Gynecology Volume: 139, Issue: 2, August, 2008, pp. 210-214*
24. *Muzii L, Bellati F, Pernice M et al. Resectoscopic versus bipolar electrode excision of endometrial polyps: a randomized study. Fertil Steril 2007;87:909–1*
25. *Bettocchi S, Ceci O, Nappi L et al. Operative office hysteroscopy without anes-*

thesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. J Am Assoc Gynecol Laparosc 11 (2004), pp. 59–61

26. *Garuti G, Centinaio G, Luerti M. Outpatient hysteroscopic polypectomy in postmenopausal women: A comparison between mechanical and electrosurgical resection. J Minim Invasive Gynecol. 2008 Sep-Oct;15(5):595-600*
27. *Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. Fertil Steril, Volume: 83, (2005), pp. 705—709*
28. *Propst AM, Liberman RF, Harlow BL et al. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. Obstet Gynecol. 2000 Oct;96(4):517-20.*

CAPITOLO 16

MIOMECTOMIA

Definizione

I miomi uterini (noti anche come fibromi o leiomiomi), formati da muscolatura liscia e da una variabile quantità di tessuto connettivo, sono i tumori solidi benigni più comuni del tratto genitale femminile, interessando il 20-25 % delle donne in età riproduttiva.
Dopo una iniziale fase di crescita all'interno del miometrio, il mioma tende poi, dislocando le fibre miometriali circostanti, a muoversi verso aree di minor resistenza: la cavità addominale o la cavità uterina.
I miomi possono quindi essere classificati, in base alla loro localizzazione, in:

- Sottomucosi (10%), quando sporgono nella cavità uterina, sollevando la mucosa endometriale, talora provocandone l'atrofia e la necrosi. Possono essere sessili, se possiedono una larga base di impianto, o peduncolati se sono congiunti alla parete uterina tramite un peduncolo. La maggior parte dei miomi sottomucosi interessa il corpo dell'utero, potendosi localizzare a livello del fondo uterino, della parete anteriore, posteriore o delle pareti laterali; piccoli miomi possono anche svilupparsi in corrispondenza delle regioni cornuali o, più raramente, possono interessare il canale cervicale.
- Intramurali (70%) si sviluppano nello spessore del miometrio.
- Sottosierosi (20%), quando si sviluppano appena sotto la sierosa peritoneale; anche questi miomi possono essere di tipo sessile o peduncolato.

Tra i diversi fattori di rischio implicati nella patogenesi dei miomi uterini, il principale è rappresentato da un aumento della concentrazione estrogenica ematica. Infatti, i miomi uterini si accrescono e si rendono clinicamente manifesti prevalentemente tra i 30 ed i 40 anni di età, tendendo, invece, a regredire in menopausa, in virtù della riduzione delle concentrazioni ematiche degli steroidi gonadici.

La localizzazione dei miomi uterini sembra essere un importante fattore nel determinare la frequenza e la gravità della sintomatologia riferita dalle pazienti. Infatti, i miomi sottomucosi sono più frequentemente sintomatici, causando menorragia, dismenorrea ed infertilità.

I miomi sottomucosi possono inoltre associarsi ad endometrite cronica ed hanno un rischio più elevato di trasformazione maligna. Possono inoltre es-

sere causa di parto pre-termine, anomalie di presentazione, emorragia post-partum ed infezioni puerperali.
Il dolore è poco frequente ed è spesso associato alla torsione del peduncolo o alla dilatazione cervicale provocata da un mioma in espulsione.

Indicazioni

L'isterectomia e la miomectomia laparotomica hanno rappresentato per lungo tempo le uniche tecniche chirurgiche per il trattamento dei miomi sottomucosi sintomatici.
Tali procedure transaddominali sono associate a lunghi tempi operatori, a rilevanti perdite ematiche, a frequenti infezioni, al rischio di formazione di aderenze e alla necessità di taglio cesareo elettivo in caso di gravidanza.
Al giorno d'oggi, tecniche conservative e meno invasive, quali l'isteroscopia, rappresentano delle valide alternative chirurgiche nel trattamento di tali miomi.
La resezione isteroscopica, rispetto alle tecniche chirurgiche tradizionali, è associata a tempi operatori inferiori, ad una minore perdita ematica e ad un minor rischio infettivo. A vantaggio di tale tecnica vi sono, inoltre, la riduzione dei costi operatori e soprattutto il beneficio ben più rilevante in termini di diminuzione della durata del ricovero ospedaliero e dei costi di degenza. Inoltre, la paziente alla quale venga proposta la sola miomectomia isteroscopica, avrà un decorso postoperatorio meno traumatico anche dal punto di vista psicologico.
La principale indicazione al trattamento isteroscopico dei miomi sottomucosi è costituita dal sanguinamento uterino anomalo. Infatti, l'abbondante perdita ematica riferita frequentemente (30-40%) dalle pazienti, porta spesso ad anemia sideropenica severa ed invalidante, condizionando notevolmente le abitudini di vita delle pazienti e richiedendo spesso il ricorso alla terapia medica.
Le interferenze con la sfera riproduttiva rappresentano la seconda indicazione al trattamento. Nonostante i dati epidemiologici indichino che la maggior parte delle donne affette da miomi siano fertili, numerose evidenze suggeriscono che i miomi possano interferire con la fertilità; soprattutto quelli sot-

tomucosi sembrano esercitare la gran parte degli effetti negativi sull'outcome riproduttivo. Anche se questa associazione non è supportata da un chiaro razionale biologico, diverse ipotesi sono state proposte al fine di spiegare come i miomi sottomucosi possano causare sterilità o abortività ripetuta. Al momento, tuttavia, nessuna di queste ipotesi sembrerebbe essere definitiva. I miomi potrebbero interferire con la migrazione degli spermatozoi, con il trasporto dell'ovocita o con l'impianto dell'embrione. Tutti questi effetti potrebbero essere mediati o dall'alterazione del contorno della cavità uterina, con conseguente aumento della pressione meccanica, o dal verificarsi di anomalie della contrattilità uterina. I miomi inoltre sono stati associati a fallimento dell'impianto o all'interruzione prematura della gravidanza a causa di disturbi vascolari focali dell'endometrio, di infiammazione endometriale, di secrezione di sostanze vasoattive o di un aumento locale degli androgeni.
Indicazioni meno frequenti al trattamento isteroscopico sono rappresentate da dismenorrea, algie pelviche e presenza di miomi sottomucosi asintomatici in paziente candidata alla terapia ormonale sostitutiva.

Diagnosi pre-isteroscopica

Non esistendo sintomi clinici patognomonici della presenza di miomi sottomucosi, la loro presenza viene generalmente confermata da tecniche di diagnostica per immagini.
L'ecografia transvaginale (USG-TV) fornisce informazioni necessarie non solo per la diagnosi, ma anche per una corretta valutazione prechirurgica. Ecograficamente i miomi uterini appaiono come neoformazioni rotondeggianti a margini ben definiti con un'ecogenicità variabile in rapporto alla componente muscolare e connettivale. Il mioma a prevalente componente muscolare appare ipoecogeno, generalmente di piccole dimensioni e ben differenziabile dal tessuto miometriale circostante. La presenza di una maggiore quota fibrosa determina un aumento dell'ecogenicità. Un'eventuale degenerazione cistica del mioma determina, invece, aree transoniche di dimensioni variabili, mentre una degenerazione emorragica si riconosce per la presenza di aree omogeneamente ipoecogene. La degenerazione calcifica, al contrario, ecograficamente si presenta come una formazione iperecogena accompagnata

dal caratteristico segno del cono d'ombra posteriore. L'ecografia permette, inoltre, di valutare la reale dimensione del mioma e la presenza di eventuali patologie associate (uterine o annessiali). L'utilizzo delle metodiche color Doppler e power Doppler permette di studiare la vascolarizzazione dei miomi. Il mioma mostrerà il caratteristico pattern perilesionale dei vasi sanguigni al color Doppler. In generale, una vascolarizzazione scarsa ed ad alta resistenza, è indicativa di scarso potenziale evolutivo di crescita; invece, una vascolarizzazione diffusa ed a bassa resistenza (RI < 0,60) è indicativa di alto potenziale evolutivo di crescita.
L'ecografia fornisce, inoltre, due parametri di fondamentale importanza nella prospettiva di un successivo intervento di miomectomia isteroscopica: le dimensioni del mioma, valutate mediante la *formula dell'ellissoide* descritta da Orsini [(D1) x (D2) x (D3) x 0.5233], e il *margine libero miometriale*, ovvero lo spessore di miometrio presente tra il polo più profondo del mioma ed il perimetrio. Tale spessore rappresenta il margine di sicurezza nelle manovre chirurgiche isteroscopiche, per evitare il rischio di perforazione. Per poter essere trattato per via isteroscopica un mioma sottomucoso dovrebbe avere un margine libero miometriale di almeno 1 cm di spessore o, in mani più esperte, anche di 4-5 mm.
Un'altra metodica utilizzata per la diagnosi di miomi uterini è rappresentata dalla sonoisterografia (SHG); è stato dimostrato che tale tecnica possiede un'accuratezza diagnostica superiore alla USG-TV, e permette una migliore caratterizzazione del mioma in termini di localizzazione, dimensioni e sporgenza all'interno della cavità uterina.
Nei casi di utero con volume aumentato, con miomi multipli, o in tutti i casi in cui l'USG-TV è tecnicamente difficile (es. pazienti obese), la RMN può fornire informazioni preziose ed è utile inoltre nella differenziazione tra lesione miomatosa ed adenomiosi.

Diagnosi isteroscopica

L'isteroscopia in regime ambulatoriale rappresenta il gold standard per lo studio della morfologia della cavità uterina, e per un'accurata diagnosi delle patologie endouterine.

Essa, infatti, oltre ad accertare la presenza del mioma sottomucoso, consente anche di valutare diversi parametri, quali:

- localizzazione: i miomi sottomucosi possono interessare il 1/3 medio, il 1/3 superiore o il 1/3 inferiore della cavità uterina; talvolta possono svilupparsi anche a livello delle regioni cornuali, interferendo con il lume della giunzione utero-tubarica;
- dimensioni: valutate soggettivamente in rapporto a punti di repere anatomici, quali la distanza interostiale, o in rapporto alle dimensioni di strumenti miniaturizzati (pinze, forbici, elettrodi) introdotti nella cavità uterina mediante il canale operativo dei moderni isteroscopi operativi ambulatoriali;
- consistenza: valutata indirettamente esercitando pressione sulla formazione con l'estremità distale dell'isteroscopio o con la punta degli strumenti operativi. Generalmente il mioma presenta una consistenza dura, ma, in caso di infarto emorragico o necrosi ischemica, la consistenza sarà molle, potendo così rendere difficile una diagnosi differenziale tra mioma in degenerazione e leiomiosarcoma.
- profondità di invasione miometriale: valutata mediante lo studio dell'angolo di inserzione del mioma con l'endometrio (quanto più l'angolo è acuto tanto minore dovrebbe essere l'estensione del mioma all'interno della parete uterina e viceversa);
- vascolarizzazione: sulla superficie del mioma possono essere visibili numerosi vasi sinusoidali sottili la cui rottura può contribuire al sanguinamento frequentemente riferito dalle pazienti;
- caratteristiche dell'endometrio circostante;
- presenza di eventuali patologie associate (es: polipi, iperplasia endometriale, adenomiosi, etc).

Classificazione isteroscopica dei miomi sottomucosi

Dal momento che l'estensione intramurale dei miomi sottomucosi varia notevolmente, influenzando la possibilità di ottenere una resezione completa, fin dagli albori della chirurgia resettoscopica si è resa indispensabile una clas-

sificazione preoperatoria dei miomi sottomucosi al fine di evidenziare i limiti di una eventuale chirurgia isteroscopica.

La classificazione proposta da Wamsteker nel 1993 e adottata poi dall' *European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE)*, che considera solo la profondità dell'invasione miometriale del mioma sottomucoso, è ancora oggi la più utilizzata. (Tab. 1).

Grado 0 (G0)	Mioma con totale sviluppo all'interno della cavità uterina, peduncolato o con limitata base di impianto.
Grado 1 (G1) - Componente endocavitaria del mioma > 50%.	Mioma con parziale sviluppo intramurale
Grado 2 (G2) - Componente endocavitaria del mioma < 50%	Mioma con prevalente sviluppo intramurale

Tab. 1 - Classificazione sec. Wamsteker (1993)

Lasmar et al. hanno recentemente proposto una nuova classificazione preoperatoria dei miomi sottomucosi che considera non solo la profondità dell'invasione miometriale ma anche ulteriori parametri quali l'estensione della base del mioma rispetto alla parete uterina, le dimensioni (cm) e la topografia della cavità uterina. Ad ogni parametro viene attribuito un punteggio da 0 a 2 e sulla base del punteggio le pazienti vengono classificate in tre gruppi (Tab. 2).

Punti	Penetrazione	Dimensioni (cm)	Base	Sede
0	0	≤ 2	≤ 1/3	1/3 inferiore
1	≤ 50%	> 2-5	tra 1/3 e 2/3	1/3 medio
2	≥ 50%	> 5	> 2/3	1/3 superiore

Tab. 2 - Classificazione sec. Lasmar (2005)

Punteggio 0-4 (Gruppo I): miomectomia isteroscopica a bassa complessità.
Punteggio 5-6 (Gruppo II): miomectomia isteroscopica ad alta complessità (considerare preparazione con analoghi del GnRH o due step chirurgici).
Punteggio 7-9 (Gruppo III): considerare un'alternativa chirurgica non isteroscopica.

Tecniche chirurgiche

La miomectomia isteroscopica rappresenta la migliore opzione terapeutica per il trattamento dei miomi sottomucosi poiché permette, oltre al miglioramento della sintomatologia clinica, anche il mantenimento dell'integrità della parete uterina.

Miomi G0

1) Resezione resettoscopica mediante slicing

La tecnica dello slicing rappresenta il gold standard per il trattamento resettoscopico dei miomi G0. Essa consiste in passaggi ripetuti e progressivi della ansa da taglio, secondo la seguente modalità: l'ansa da taglio viene prima portata dietro la neoformazione, e la corrente di taglio viene poi attivata soltanto durante il movimento di ritorno dell'ansa in posizione di riposo (Fig. 1).



Fig. 1. "Slicing" resettoscopico con resettore bipolare (Gynecare, Ethicon Inc., Somerville, NJ)

La resezione di solito inizia in corrispondenza del margine libero del mioma, procedendo poi in maniera uniforme verso la sua base partendo dalla sommità del mioma verso la base di impianto. Nel corso della resezione del mioma i frammenti man mano sezionati e accumulati in cavità, tenderanno ad interferire con una corretta visione. Bisognerà quindi procedere alla loro rimo-

zione, che andrà spesso ripetuta più volte nel corso dell'intervento. Diverse sono le possibilità di asportazione dei frammenti dalla cavità uterina. Sono vivamente sconsigliate le tecniche "alla cieca" (con pinza ad anelli o con curette) perché oltre ad aumentare il rischio di complicanze (es. perforazione), causano un effetto traumatico sull'endometrio con relativo sanguinamento che può ostacolare una chiara visione endoscopica durante la prosecuzione dell'intervento.
Generalmente i frammenti vengono rimossi retraendo il resettore dalla cavità uterina dopo aver afferrato i frammenti liberi con ansa da taglio. Anche se la rimozione del tessuto con il resettore sotto controllo visivo è la maniera più efficace, essa rappresenta una tecnica dispendiosa in termini di tempo. Recentemente è stato ideato un resettore con un sistema di aspirazione automatica dei frammenti (Resection Master by Gallinat, Wolf). Grazie ad una pompa estremamente efficace con impulsi integrati di aspirazione, i frammenti vengono immediatamente aspirati dopo che sono stati prodotti e rimossi dalla cavità uterina senza essere danneggiati dal mezzo di distensione.
Una volta terminata la asportazione della formazione, si procede alla detersione della base di impianto fino alla visualizzazione dei fasci miometriali.
Durante questa fase l'isteroscopista deve essere particolarmente attento e preciso nel modulare la profondità del taglio, evitando di ledere l'endometrio e le fibre miometriali sane circostanti.

2) Vaporizzazione del mioma

La vaporizzazione del mioma è eseguita utilizzando elettrodi cilindrici o sferici (Fig. 2) che vengono attivati lungo la superficie del mioma fino a determinare la sua completa scomparsa.
La profondità della vaporizzazione dipende dalla durata del contatto, dalla resistenza e dalla potenza del generatore. E' importante muovere lentamente l'elettrodo sul tessuto, applicando la corrente solo quando l'elettrodo è in fase di ritorno verso l' operatore. Una pressione per un tempo eccessivo nella medesima area potrebbe, infatti, determinare una perforazione uterina. Diversi studi hanno dimostrato che la vaporizzazione del mioma è significativamente più veloce rispetto alla chirurgia resettoscopica tradizionale (nessun residuo di mioma da rimuovere) con una perdita di sangue stimata < 100

mL ed una discrepanza tra i volumi di *inflow* e *outflow* < 200 mL. Il principale svantaggio degli elettrodi vaporizzanti è la mancanza di tessuto per esame istologico. I sarcomi uterini sono molto rari ma sfortunatamente molto difficili da diagnosticare clinicamente. Pertanto un semplice campione bioptico prima della vaporizzazione completa della lesione non può escludere definitivamente una eventuale malignità. Di conseguenza, è consigliato di non vaporizzare tutta la lesione ma di recuperarne porzioni non esigue per una corretta analisi istologica.

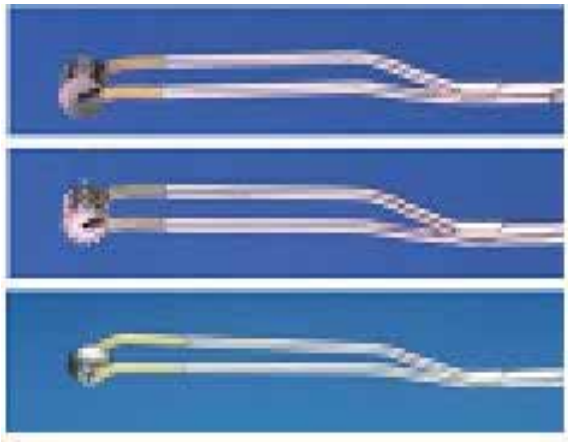


Fig. 2. Elettrodi vaporizzanti (Karl Storz GmbH Co, Germany)

3) Morcellazione con IUM

Contrariamente alle altre tecniche che utilizzano il calore, come la coagulazione o la vaporizzazione, la morcellazione con IUM rappresenta una nuova tecnica, che ha il vantaggio di recuperare materiale per l'esame istologico. Recentemente Emanuel e Wamsteker hanno condotto un studio retrospettivo che confronta tale tecnica con la resettoscopia tradizionale dimostrando che la morcellazione con IUM è efficace per il trattamento dei miomi G0 e G1 ed è più veloce della resettoscopia classica. Infatti, l'aspirazione dei frammenti di tessuto attraverso lo strumento consente ai chirurghi di guadagnare molto tempo. Tuttavia, sono necessari ulteriori dati per valutare se questa nuova tecnica possa comportare un minor numero di complicanze e un minor tempo di apprendimento.

4) Miomectomia isteroscopica ambulatoriale con elettrodi bipolari 5 Fr

L'introduzione sul mercato di un generatore elettrochirurgico bipolare ad alta frequenza dedicato per l'isteroscopia (Versapoint. Gynecare; Ethicon Inc., NJ, USA), con una serie di elettrodi 5 Fr da poter essere introdotti nel canale operativo dei moderni isteroscopi ambulatoriali, ha reso possibile il trattamento di piccoli miomi sottomucosi in regime ambulatoriale.

I miomi sono prima divisi in due mezze sfere con un elettrodo bipolare 5 Fr e poi ognuna delle due metà viene tagliata in 3-4 frammenti di dimensioni tali da poter essere asportati dalla cavità uterina, utilizzando una pinza grasping 5 Fr (Fig. 3).

È molto importante che l'isteroscopista faccia un attenta ed accurata valutazione delle dimensioni della lesione; infatti, nel corso degli anni l'iniziale cut-off di 2 cm proposto da Bettocchi nel 2002 è stato abbassato ad 1.5 cm, in quanto è stato dimostrato che il trattamento ambulatoriale di un mioma di 2 cm è generalmente troppo lungo ed indaginoso.

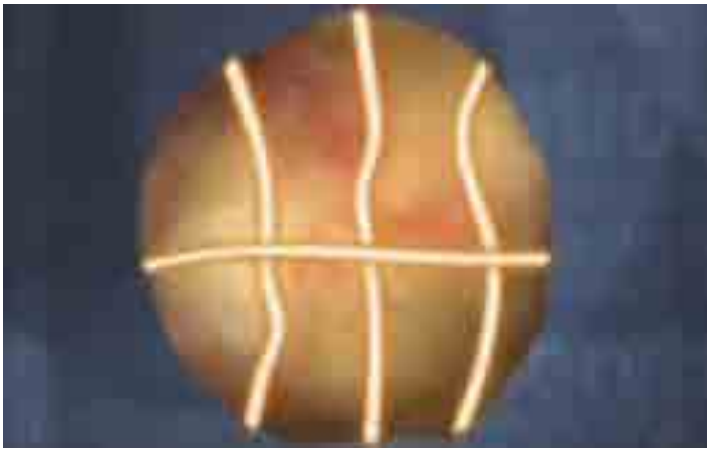


Fig.3. Tecnica di miomectomia ambulatoriale. I miomi sono prima divisi in due mezze sfere con un elettrodo bipolare 5 Fr e poi ognuna delle due metà viene tagliata in 3-4 frammenti di dimensioni tali da poter essere asportati dalla cavità uterina, utilizzando una pinza grasping 5 Fr

Miomi G1-G2

La resezione isteroscopica dei miomi ad estensione intramurale è una tecni-

ca difficile ed associata ad un elevato rischio di complicanze. Convenzionalmente, i miomi G1-G2 che possono essere rimossi isteroscopicamente non dovrebbero superare rispettivamente i 5-6 cm e 4-5 cm. I vantaggi e i limiti delle tecniche più diffusamente impiegate sono riportati nella Tab. 3.

Autore	Tecnica	Vantaggi	Limiti
Loffer 1990 *Donnez 1990*	Miomectomia in due tempi: la procedura può essere effettuata solo con la resettoscopia tradizionale (Loffer 1990) o con laser Nd:YAG (Donnez 1990).	Sicurezza (possibilità di operare sempre a livello intracavitario)	Due tempi chirurgici. Elevati costi (terapia medica, laser Nd:YAG, due interventi). Solo miomi con minima componente intramurale o di piccole dimensioni possono essere trattati con questa tecnica. Infatti, in caso di miomi ad elevata componente intramurale la porzione residua dopo il primo tempo chirurgico può essere eccessivamente grande: indi, quando tale componente tenderà a migrare nella cavità uterina incontrerà una resistenza alla progressione determinata dalla parete miometriale controlaterale. Di conseguenza, durante il secondo tempo chirurgico, troveremo un mioma che ha ancora una componente intramurale significativa, ancora indovata nello spessore del miometrio. Sarà quindi necessario effettuare più tempi chirurgici. Tuttavia questo limite può essere in parte risolto con la terapia medica. Fenomeno del *sinking myoma* (dovuto alla terapia medica).
Mazzon 1995	Miomectomia a lama fredda	Unico tempo chirurgico Sicurezza: l'enucleazione viene eseguita "a freddo"; segue sempre un'area di riferimento, rappresentata dalla superficie della componente intramurale; si effettua costantemente sotto controllo visivo diretto; ciò si traduce in una riduzione del rischio di complicanze (perforazione, sanguinamenti) Rispetto del miometrio sano evitando qualsiasi taglio inutile delle fibre muscolari adiacenti la zona chirurgica e riduzione dei danni	Disponibilità di anse a lama fredda Training

		termici indiretti. In tal modo si riducono gli effetti negativi sulla probabilità di concepimento successivo e sulla resistenza della parete uterina Adatta anche per miomi di grandi dimensioni Adatta anche nel caso di margine miometriale libero <1 cm	
Litta 2003	Enucleazione in toto	Unico tempo chirurgico Sicurezza (possibilità di operare a livello intracavitario) Teorico rispetto del miometrio sano circostante	Il successo della procedura è più alto per i miomi con sviluppo intramurale >50% La forza di espulsione del miometrio è inversamente correlata al diametro della cavità uterina
Hamou 1993	Idromassaggio	Unico tempo chirurgico Sicurezza (possibilità di operare a livello intracavitario) Rispetto teorico del miometrio sano circostante	Bisogno di un dispositivo di irrigazione e di aspirazione elettricamente controllato La reazione contrattile del miometrio non è né prevedibile né standardizzabile Migrazione della componente intramurale del mioma in cavità è massima per i miomi a ridotta componente intramurale o per i miomi di piccole dimensioni
Indaman 2004 *Murakami 2003-2006*	*Tecniche chirurgiche con ausilio farmacologico*	Teoricamente unico tempo chirurgico Sicurezza (possibilità di operare a livello intracavitario) Rispetto teorico del miometrio sano circostante	La reazione contrattile del miometrio non è né prevedibile né standardizzabile Necessità di monitoraggio laparoscopico (Murakami 2003,2006) Effetti collaterali (nausea, vomito, diarrea, febbre, broncospasmo in pazienti con asma bronchiale) L'estrema contrazione dell'utero può interferire con la visualizzazione endoscopica e può ostacolare i movimenti del resettore in una piccola cavità uterina
Bettocchi 2002	Miomectomia ambulatoriale	Tecnica ambulatoriale Riduzione dei rischi anestesiologici Riduzione dei costi Teorico unico tempo chirurgico	Esperienza nell'utilizzo di elettrodi bipolari 5 Fr Miomi G1 <1.5 cm Dipende dalla compliance della paziente Elevata esperienza

Tab. 3 - Vantaggi e limiti delle tecniche più diffuse per il trattamento isteroscopico dei miomi G1-G2

1) Escissione della sola componente intracavitaria

In passato si è creduto che, in seguito alla resezione della componente intracavitaria del mioma, l'endometrio ricolonizzasse l'area asportata e che la componente intramurale residua rimanesse all'interno della parete. Tuttavia, la costante protrusione intracavitaria e l'aumento volumetrico della componente intramurale residua, determinano persistenza della sintomatologia. Questo spiega l'inutilità clinica di tale trattamento ed il suo conseguente cadere in disuso.

2) Asportazione del mioma in due tempi

La tecnica prevede un primo tempo chirurgico in cui si procede all'asportazione della sola porzione intracavitaria del mioma, mediante tecnica di slicing. Dopo circa 20-30 giorni dall'intervento, o dopo il primo ciclo mestruale, viene effettuata una rivalutazione isteroscopica ambulatoriale per verificare l'avvenuta protrusione intra-cavitaria della componente intramurale residua del mioma; una volta che questo si è verificato, può essere effettuato il secondo intervento che consiste nella completa asportazione della componente residua del mioma, diventata ora intra-cavitaria. Facoltativamente, il primo ed il secondo tempo chirurgico possono essere preceduti da una terapia con analoghi del GnRH.

3) Slicing della porzione intramurale

Con tale tecnica, dopo la classica asportazione progressiva della porzione intracavitaria del mioma, il trattamento continua con lo slicing della porzione compresa nello spessore della parete uterina sino al completamento dell'intervento (riconoscimento del solo tessuto miometriale, roseo e fascicolato, senza la persistenza di tessuto miomatoso, bianco e compatto) (Fig. 4).
Il principale limite di questa tecnica è rappresentato dall'utilizzo di corrente elettrica durante la rimozione della componente intramurale del mioma, con possibili danni a carico del miometrio sano circostante (direttamente durante il taglio o indirettamente a causa di danni termici) e con un aumento del rischio di complicanze (es. perforazione, sanguinamento, intravasazione).



Fig.4. Escissione della componente intramurale mediante slicing

4) Miomectomia a lama fredda secondo Mazzon

Questa tecnica, sviluppata da Mazzon, è caratterizzata da una sequenza di tre fasi:

(I) *Asportazione della componente intracavitaria del mioma*: questa fase avviene con la classica tecnica dello slicing, con un ripetuto e progressivo taglio mediante anse angolate da taglio. Lo slicing deve arrestarsi al livello della superficie endometriale in modo da non alterare il piano di clivaggio tra mioma e adiacente tessuto miometriale sano.

(II) *Enucleazione della componente intramurale del mioma*: identificato il piano di clivaggio, le anse da taglio del resettore vengono sostituite con anse a lama fredda. Di norma si inizia con l'ansa rettangolare che, inserita nel piano di clivaggio tra mioma e pseudocapsula, viene utilizzata meccanicamente lungo la superficie del mioma, determinandone lo scollamento dalla parete miometriale (Fig. 5A). Con ansa ad uncino, poi, si agganciano e si lacerano meccanicamente i ponti connettivali che uniscono il mioma al miometrio circostante (Fig. 5B).

(III) *Asportazione della componente intramurale del mioma*: lo scollamento eseguito nella fase precedente determina il ribaltamento in cavità uterina della componente intramurale del mioma che viene ad essere trasformata in struttura totalmente intracavitaria. A tal punto il mioma potrà essere trattato come una neoformazione G0 e quindi essere rimosso in sicurezza con anse da taglio, con la classica tecnica di slicing.

5) Enucleazione in toto

Tecnica di Litta: tale tecnica prevede un'incisione ellittica della mucosa endometriale che ricopre il mioma mediante elettrodo di Collins (Fig. 6).
La resezione avviene a livello dei ponti connettivali tra mioma e circostante miometrio. L'effetto è che il mioma sporge in cavità, agevolando la sua rimozione mediante la classica tecnica di slicing.



Fig. 5A



Fig. 5B

Tecnica di miomectomia a lama fredda. (A) l'ansa rettangolare viene inserita nel piano di clivaggio tra mioma e miometrio per permetterne lo scollamento. (B) I ponti connettivali tra mioma e miometrio vengono agganciati mediante ansa ad uncino



Fig. 6. Elettrodo di Collins (Karl Storz GmbH Co, Germany)

6) Tecnica dell'idromassaggio

Partendo dall'osservazione che, durante la rimozione del tessuto miometriale, la porzione intramurale dei miomi sottomucosi fuoriesce dalla relativa base, in virtù delle contrazioni uterine, Hamou ha proposto un "massaggio del mioma", mediante rapidi cambiamenti di pressione intrauterina, tramite un dispositivo elettronico di irrigazione e aspirazione (Endomat, Karl Storz GmbH Co., Tuttlingen, Germania). Interrompendo e riprendendo l'erogazione del liquido diverse volte viene stimolata la contrazione miometriale, ottenendo la massima migrazione possibile della componente intramurale del mioma in cavità.

7) Tecnica con due resettori

Lin et al. hanno proposto una miomectomia isteroscopica mediante l'utilizzo di due resettori. In un primo tempo si utilizza un resettore da 7 mm per tagliare la capsula del mioma vicino allo strato muscolare dell'utero. Ciò impedisce l'approfondimento del mioma nello strato muscolare durante l'intervento. Il mioma viene poi separato dallo strato muscolare e si procede, in un secondo momento, alla asportazione del mioma mediante un resettore da 9 mm. Mediante pinza grasper (Atom Medical Co., Tokyo, Giappone) si determina un'ulteriore protusione del mioma in cavità uterina. La procedura viene continuamente monitorizzata ecograficamente.

8) Miomectomia isteroscopica ambulatoriale

Così come i miomi G0, anche piccoli miomi (< 1.5 cm) con minima componente intramurale (G1), possono essere rimossi in regime ambulatoriale. In questi casi, per evitare la stimolazione miometriale o danni al miometrio circostante sano, il mioma viene prima separato, con molta cautela, dalla pseudocapsula con l'uso di strumenti meccanici (pinza da presa o forbici) o con

l'elettrodo bipolare utilizzato in maniera meccanica. Una volta poi che la porzione intramurale diviene intracavitaria, essa viene sezionata con l'elettrodo bipolare 5 Fr come descritto per i miomi G0.

Altre tecniche

La resezione isteroscopica dei miomi con parziale sviluppo intramurale dovrebbe essere eseguita solo da operatori esperti, poiché è tecnicamente difficile, ha una curva di apprendimento piuttosto lenta ed è associata ad un elevato rischio di complicanze. L'estensione intramurale del mioma sottomucoso inoltre influenza negativamente la probabilità di realizzare una resezione completa in un unico tempo chirurgico.

Recentemente Bettocchi e Di Spiezio Sardo hanno ideato una nuova tecnica, chiamata OPPIuM (Office Preparation of Partially Intramural Myomas) per "preparare" ambulatorialmente miomi con parziale sviluppo intramurale (G1-G2 di dimensioni > 1,5 cm) per facilitare la successiva procedura resettoscopica. La tecnica prevede che la mucosa endometriale che riveste il mioma venga incisa con elettrodo bipolare 5 Fr o forbici 5Fr lungo la linea di riflessione sulla parete uterina, fino alla precisa identificazione del piano di clivaggio tra mioma e pseudocapsula. Ciò facilita la protrusione della porzione intramurale del mioma in cavità uterina durante i successivi cicli mestruali. Questa procedura, favorendo lo sviluppo intracavitario del mioma rende più semplice e sicura la successiva miomectomia resettoscopica, in quanto il chirurgo si troverà ad affrontare un mioma con totale o prevalente sviluppo intracavitario.

I dati preliminari riguardanti l'utilizzo di tale tecnica su un campione di 59 pazienti hanno dimostrato una conversione di miomi a parziale sviluppo intramuale (G1-G2) in miomi a prevalente sviluppo endocavitario nel 93.2 % dei casi.

Risultati

La maggior parte degli studi in letteratura ha dimostrato che la miomectomia isteroscopica è una tecnica sicura ed efficace per il controllo della sintomatologia menorragica, con un tasso di successo variabile dal 70 al 99%. Solitamente il tasso di successo si riduce con l'aumentare del periodo di follow-

up; ciò potrebbe essere legato a diversi fattori, quali la rimozione incompleta del mioma (che potrebbe nel tempo divenire più grande e provocare nuovi sanguinamenti) e la simultanea presenza di fattori disfunzionali (Tab. 4).

Autore	Casi (n)	Indicazioni (%)	Tecnica (n)	Follow-up* (mesi)	Controllo AUB (%)
Neuwirth 1976	5	80 AUB 20 infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing	5	100
Brooks 1989	62	79 AUB 21 AUB + infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing (57) Resezione resettoscopica mediante slicing con ablazione endometriale (5)	> 3 mesi	74
Derman 1991	156	90.4 AUB 9.6 Infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing (94) Ablazione endometriale con o senza miomectomia resettoscoopica (62)	4 (1-16)	83.9 77.5
Indmann, 1993	51	100 AUB	Resezione resettoscopica mediante slicing	(1-5)	94
Wamsteker 1993	51	100 AUB	Resezione resettoscopica mediante slicing	1.7 (0.8-2.5)	94.1
Donnez 1994	366	100 AUB	Resezione resettoscopica mediante slicing e Nd:YAG laser (procedura in due tempi)	2	89
Wortman 1995	75	100 AUB	Resezione resettoscopica mediante slicing	(1-5)	84
Brooks, 1995	12	100 AUB	Miomectomia isteroscopica attraverso vaporizzazione	(0.5-1)	100
Hallez, 1995	284	79 AUB 11 Infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing	(0.5-8.8)	76.3
Phillips 1995	208	100 AUB	Resezione resettoscopica mediante slicing (120). Resezione resettoscopica mediante slicing con ablazione endometriale (88)	(0.5-6)	84.1 88.5

Glasser 1997	35	100 AUB	Miomectomia isteroscopica con vaporizzazione (6) Miomectomia isteroscopica + ablazione endometriale con vaporizzazione (29)	2	97
Vercellini 1999	101	71 AUB 29 AUB + infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing	3.4 ± 1.9	70
Hart 1999	122	93 AUB 7 Infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing	2.3 (1-7.6)	81.9
Emanuel 1999	266	100 AUB	Resezione resettoscopica mediante slicing	3.8 (0.1-8.6)	84.5
Munoz 2003	96	84 AUB 12 Infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing	2.8 (1-7)	88.5
Loeffer 2005	177	91 AUB 9 AUB + infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing (104) Resezione resettoscopica mediante slicing con ablazione endometriale (73)	(1-15)	80.8 95.9
Campo 2005	80	79 AUB 17 infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing	(0.5-2)	69.5
Marziani 2005	107	78 AUB 23 infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing	(2-5)	80.9
Polena 2007	235	84.7% AUB 6.8% infertilità	Resezione resettoscopica mediante slicing (con ablazione endometriale nel 37% delle pazienti)	3.3 (1.5-5.5)	94.4

Tab. 4 - Controllo del sanguinamento uterino anomalo (AUB) dopo miomectomia isteroscopica (1976-2005)

* I dati sono espressi come media (range)
° media ± SD
AUB include menorragia, metrorragia, sanguinamento post-menopausale, menorragia e metrorragia in corso di terapia ormonale.

Il fallimento del trattamento isteroscopico sembra essere collegato con lo sviluppo di miomi a differente localizzazione, con l'associazione di miomi in altra sede ed adenomiosi ed al trattamento incompleto di miomi sottomucosi parzialmente intramurali.
In donne fertili senza desiderio di prole sono stati raggiunti buoni risultati a lungo termine nel controllo del sanguinamento uterino anomalo attraverso l'esecuzione, nel corso della stessa procedura chirurgica, di un'ablazione endometriale che determina un tasso di successo in più del 95% delle pazienti.

In letteratura sono riportati anche i risultati relativi agli effetti della miomectomia isteroscopica sull'outcome riproduttivo in donne infertili. Il tasso di gravidanza post-intervento varia dal 16.7 al 76.9% con una media del 45%. Questa grande variabilità può essere messa in relazione alla difficoltà di controllo dei molteplici fattori concomitanti, potenzialmente in grado di determinare la condizione di sterilità, alle differenze di numerosità campionaria e alla durata del follow-up, alle diverse caratteristiche delle pazienti arruolate (età, sterilità primaria o secondaria) e alle diverse caratteristiche del mioma trattato (numero, dimensione, estensione intramurale e concomitante presenza di miomi intramurali).
La valutazione del reale effetto della miomectomia isteroscopica sulla fertilità risulta difficile dal momento che la maggior parte degli studi di riferimento sono di tipo retrospettivo e caratterizzati dalla mancanza di un gruppo di controllo.
L'abilità del chirurgo e la sua esperienza, così come le tecniche utilizzate, svolgono sicuramente un ruolo importante per il successo della procedura stessa .
L'effetto della miomectomia isteroscopica sull'outcome riproduttivo post-IVF non è stato ben indagato in letteratura. Tra i pochi studi disponibili, soltanto due di essi includono pazienti operate per la presenza di miomi sottomucosi.
Una meta-analisi di questi due studi evidenzia che la miomectomia isteroscopica sembrerebbe influenzare positivamente la probabilità di gravidanza post-IVF. Tuttavia, tale effetto positivo potrebbe essere contestato, dal momento che tale meta-analisi si basa su due soli studi retrospettivi, entrambi caratterizzati da scarsa numerosità campionaria.

I dati della letteratura sulla probabile correlazione tra miomi sottomucosi / miomi intramurali deformanti la cavità uterina e outcome della PMA sono concordanti.
La Pregnancy Rate (PR) e l'Implantation Rate (IR) delle tecniche di PMA in pazienti con miomi sottomucosi / miomi intramurali deformanti la cavità uterina sono ridotte. Pertanto, la miomectomia è indicata come terapia preliminare alla PMA. La quasi totalità degli autori, ha dimostrato un miglioramento dell'outcome riproduttivo dopo intervento di miomectomia isteroscopica, considerando quest'ultima la tecnica chirurgica di elezione nelle pazienti infertili portatrici di miomi uterini.

Bibliografia

1. *Nappi C. Ostetricia e Ginecologia. Idelson-Gnocchi. 2005*
2. *Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C et al. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. Hum Reprod. 2001 Jul;16(7):1489-92*
3. *Ubaldi F, Tournaye H, Camus M et al. Fertilità after hysteroscopic myomectomy. Hum Reprod Update 1995;1:81-90*
4. *Flake G.P., Andersen J., Dixon D. Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas: A Review. Environmental Health Perspectives 2003; 111(8):1037-54*
5. *Elizabeth A. Stewart. Uterine fibroid. The lancet. 2001. 357: 293-298*
6. *Somigliana E, Vercellini P, Daguati R et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum Reprod Update 2007;13:465–476*
7. *Buttram VC, Jr, Reiter RC. Uterine leiofibroid: etiology, symptomatology, and management. Fertil Steril 1981;36:433–445*
8. *Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. AJOG. 2008*
9. *Iaccarino et al. Diagnosi ecografia ostetrico-ginecologica ragionata. Verducci Ed. 1996*
10. *Di Meglio A. Atlante di ecografia ginecologica. Ghedini Editore 1986*
11. *Orsini LF, Salardi S, Pilu G et al. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. Radiology 1984;153: 113-16*
12. *Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS et al. Transabdominal sonohysterography,*

transvaginal sonography and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. Obstet Gynecol 1995, 85 (1):42-47

13. *Fukuda M, Shimizu T, Fukuda K et al. Transvaginal hysterosonography for differential diagnosis between submucous and intramural myoma. Gynecol Obstet Invest. 1993;35(4):236-9*
14. *Salim R, Lee C, Davies A et al. A comparative study of three-dimensional saline infusion sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the classification of submucous fibroids. Hum Reprod. 2005 Jan;20(1):253-7*
15. *Alborzi S, Parsanezhad ME, Mahmoodian N et al. Sonohysterography versus transvaginal sonography for screening of patients with abnormal uterine bleeding. Int J Gynaecol Obstet. 2007 Jan;96(1):20-3. Epub 2006 Dec 2*
16. *Leone FP, Bignardi T, Marciante C et al. Sonohysterography in the preoperative grading of submucous fibroids: considerations on three-dimensional Ultrasound. Obstet Gynecol 2007;29:717–718*
17. *Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R et al. Submucous fibroids: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment–preliminary report. J Minim Invasive Gynecol 2005;12:308–311.*
18. *Mazzon I, Sbiroli C. Manuale di chirurgia resettoscopica in ginecologia. Torino. UTET, 1997:91-217*
19. *Wieser F, Tempfer C, Kurz C et al. Hysteroscopy in 2001: a comprehensive review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001 Sep;80(9):773-83*
20. *Murakami T, Tamura M, Ozawa Y et al. Safe techniques in surgery for hysteroscopic myomectomy. J Obstet Gynaecol Res. 2005 Jun;31(3):216-23*
21. *Vercellini P, Zaina B, Yaylayan L et al. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility. Obstet Gynecol 1999;94:341–347*
22. *Donnez J, Jadoul P. What are the implications of fibroids on fertility? A need for a debate?. Hum Reprod 2002;17:1424–1430*
23. *Donnez J, Gillerot S, Bourgonjon D et al. Neodymium: YAG laser hysteroscopy in large submucous fibroids. Fertil Steril 1990; 54:999–1003*
24. *Hallez JP. Single-stage total hysteroscopic myomectomies: indications, techniques, and results. Fertil Steril 1995;63:703–708*
25. *Stamatellos I, Apostolides A, Tantis A et al. Fertility rates after hysteroscopic treatment of submucous fibroids depending on their type. Gynecol Surg 2006;3:206–210*

26. *Isaacson K. Hysteroscopic myomectomy: fertility-preserving yet underutilized. OBG Manag 2003;15:69-83*
27. *Indman PD. Hysteroscopic treatment of submucous fibroids. Clin Obstet Gynecol 2006; 49:811-820*
28. *Emanuel MH, Wamsteker K. The Intra Uterine Morcellator: a new hysteroscopic operating technique to remove intrauterine polyps and fibroid. J Minim Invasive Gynecol 2005; 12:62-83*
29. *Bettocchi S. Ceci O, Di Venere R et al. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr, bipolar electrode. Hum reprod 2002;17:2435-2438*
30. *Neurwirth RS, Amin HK. Excission of submucous fibroids with hysteroscopic control. Am J Obstet Gynecol 1976;126:95-99*
31, *Mazzon I. Nuova tecnica per la miomectomia isteroscopia: enucleazione con ansa fredda. In: Cittadini E, Perino A, Angiolillo M, Minelli L (eds). Testo-Atlante di Chirurgia Endoscopica Ginecologica. Palermo: COFESE Ed, 1995, cap. XXXIIIb*
32. *Litta P, Vasile C, Merlin F et al. A new technique of hysteroscopic myomectomy with enucleation in toto. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2003;10:263-270*
33. *Loffer FD. Removal of large symptomatic intrauterine growths by the hysteroscopic resectoscope. Obstet Gynecol 1990; 76:836-840*
34. *Hamou J. Electroresection of fibroids. In: Sutton C, Diamond MP (eds). Endoscopic Surgery for Gynecologists. London: WB Saunders, 1993:327-330*
35. *Hallez JP. Single-stage total hysteroscopic myomectomies: indications, techniques, and results. Fertil Steril 1995;63:703-708*
36. *Lin B, Akiba Y, Iwata Y. One-step hysteroscopic removal of sinking submucous fibroid in two infertile patients. Fertil Steril 2002;74:1035-1038*
37. *Bettocchi S, Di Spiezio A, Ceci O et al. A new hysteroscopic technique for the preparation of partially intramural myomas in office setting (OPPIuM technique): A pilot study. J Minim Invasive Gynecol. 2009 Nov-Dec;16(6):748-54*

CAPITOLO 17

ABLAZIONE ENDOMETRIALE

Introduzione

La menorragia e' un disordine del flusso mestruale che colpisce circa il 20% delle donne in eta' fertile con la massima frequenza in eta' perimenopausale ed influenza pesantemente la qualita' della vita della donna impattando non solo sull'attivita' lavorativa ed i normali ritmi di vita ma anche a livello psicologico. La stragrande maggioranza (85%) delle menorragie e' di origine disfunzionale. Il trattamento della menorragia varia dalla terapia medica all'inserimento di un IUD medicato al progesterone fino all'isterectomia. La terapia medica implica una cura di lunga durata che puo' essere mal tollerata dalla donna in un'età in cui si possono presentare varie condizioni patologiche dismetaboliche. D'altro canto l'isterectomia può essere considerata un'overtreatment, in quanto nel 20% dei casi l'esame istologico dell'utero asportato e' esente da patologie.
L'ablazione endometriale (AE) è una soluzione recente che consente la conservazione dell'organo mediante un intervento miniinvasivo con un'alta percentuale di successo.
Suggerita da Bardenhauer nel lontano1937 e' stata ripresa verso la fine degli anni 70 negli studi di Goldrath con l'utilizzo del NdYag laser e da DeCherney mediante coagulazione con corrente ad alta frequenza.
Si e' così tentato di riprodurre in modo artificiale una condizione analoga a quella dell'amenorrea conseguente a sinechie endocavitarie successive a revisione uterina traumatica in donne dopo il parto o dopo aborto, nelle donne con menorragie disfunzionali resistenti alla terapia medica, candidate all'isterectomia.
Negli anni ottanta Goldrath eseguì la prima laser ablazione endometriale e De Cherney e Polan la distruzione endometriale mediante coagulazione con corrente ad alta frequenza. Queste procedure furono possibili grazie all'intuizione di Neuwirth che nel 1976 prospettò l'utilizzo del resettore urologico nella pratica ginecologica. Vancaillie nel 1989 descrisse l'ablazione endometriale mediante roller ball e più recentemente Wortman coniò il termine di resezione endometriale.

Tecniche

Il principio che sta alla base dell'ablazione endometriale e' quello di rimuovere o distruggere l'intero spessore dell'endometrio e la porzione superficiale del miometrio allo scopo di garantire la rimozione delle ghiandole basali della mucosa uterina.
Esistono varie tecniche per ottenere questo effetto. Tali tecniche si dividono in tecniche di

- ESCISSIONE (resezione con ansa)
- DISTRUZIONE (coagulazione, vaporizzazione, termoablazione).

La principale differenza tra i due tipi di tecniche è rappresentata dalla possibilita' di eseguire l'esame istologico negli interventi di rimozione rispetto a quelli distruttivi, cosa che permette una diagnosi definitiva a conferma della diagnosi preoperatoria.
Inoltre le tecniche di ablazione possono essere divise in:

- tecniche di PRIMA GENERAZIONE comprendenti sia la resezione endometriale, che la vaporizzazione endometriale con laser o con elettrodo vaporizzatore, che la sua coagulazione con "pallina rotante"
- tecniche di SECONDA GENERAZIONE denominate "blind techniques", che eliminano l'uso dell'isteroscopio operativo e si basano sulla termodistruzione dell'endometrio (Fig.1).

Le tecniche di resezione endometriale di prima generazione tuttavia non sono prive di complicanze anche gravi con necessità, talvolta, di laparotomia d'urgenza. La mortalità conseguente all'impiego delle tecniche di ablazione endometriale di prima generazione è risultata essere pari a 0,26 per 1000



Fig.1 Profondità dell'effetto termico



Fig.2 Resezione endometriale con ansa bipolare



Fig.3 Resezione endometriale con ansa monopolare

procedure. Le tecniche di ablazione endometriale di seconda generazione sono state introdotte con l'obiettivo di semplificare e rendere più veloce e più sicuro il trattamento rispetto alle tecniche di prima generazione, con pari efficacia.

La tecnica tradizionale per la resezione endometriale isteroscopica prevede l'utilizzo dell'ansa angolata a 90°, attivata con movimento passivo posteroanteriore resecando la mucosa dal fondo verso l'istmo, fino ad evidenziare i primi fasci miometriali (Fig.2 e 3). Il tessuto miometriale e' riconoscibile per la struttura fascicolata, biancastra e compatta, mentre la punteggiatura chiara, sul fondo del solco guida esprime la presenza di ghiandole endometriali, segno che la profondita' della resezione non ha raggiunto il miometrio e che andrebbe aumentata.

I criteri fondamentali sono:

- far precedere sempre l'intervento da una isteroscopia diagnostica con biopsia endometriale per escludere la presenza di lesioni preneoplastiche o neoplastiche
- dilatare il canale cervicale con Hegar fino a 1 mm oltre il diametro del resettore
- iniziare dai recessi tubarici e dal fondo uterino
- proseguire con la parete posteriore e continuare in senso orario
- conservare l'endometrio del manicotto istmico (Fig.4) per prevenire la formazione di ematometra e di sinechie istmiche che pregiudicherebbero una futura esplorazione della cavità uterina e potrebbero causare sintomi severi, specie nelle donne già sottoposte a occlusione tubarica (Postablation tubal sterilization sindrome) (Fig.5)



Fig.4 Conservazione di un manicotto endometriale istmico



Fig.5 Postablation tubal sterilization syndrome



Fig.6 Ablazione con elettrodo bipolare 0 gradi

- insieme all'endometrio asportare i primi 2-3 mm di miometrio
- impiegare la corrente in modalita' taglio puro
- inviare per esame istologico ogni frammento.

Riassumendo, introdotto l'isteroscopio si inizia ad asportare l'endometrio dei recessi tubarici e del fondo usando le anse termiche equatoriali da 3 e 5 mm. Poi con l'ansa termica obliqua si effettua il cosiddetto "solco guida" sulla parete posteriore che serve per modulare i successivi onde mantenere la stessa profondità e regolarità del precedente. La correttezza del gesto chirurgico viene dimostrata dal colorito roseo del solco e dall'assenza di sbocchi ghiandolari endometriali, segno che la resezione ha raggiunto lo spessore del miometrio. La superficie residua dopo l'intervento deve essere piu' regolare possibile, liscia, priva di creste, poiche' al loro interno possono essere contenute ghiandole endometriali e una superficie irregolare puo' facilitare il sanguinamento postoperatorio e la fusione indesiderata delle pareti uterine. Oggi la resezione endometriale puo' essere eseguita sia con resettore monopolare che con resettore bipolare: i resettori bipolari sono ormai dotati di un'ampia gamma di elettrodi, tra cui, oltre all'ansa angolata classica, la "pallina rotante", l'elettrodo vaporizzatore o l'elettrodo "zero gradi" (Fig.6), dotato di una superficia operativa abbastanza ampia, così da ridurre la durata del trattamento.

A differenza delle tecniche cieche la resezione endometriale offre la possibilita':

- di effettuare un esame istologico
- di avere un controllo visivo di tutte le manovre endouterine
- di decidere la profondita' dell'ablazione
- di garantire una migliore futura esplorabilita' della cavita' uterina
- di utilizzare materiale poliuso rispetto al monouso delle tecniche blind. Per ottenere buoni risultati e' mandatoria un'accurata selezione delle pazienti, una buona preparazione dell'endometrio con GnRH analoghi, strumentario adatto, corretta tecnica chirurgica e un training adeguato del chirurgo.

Le caratteristiche fondamentali delle tecniche di seconda generazione approvate dalla FDA, con l'indicazione al trattamento della menorragia disfunzionale in premenopausa, in soggetti non desiderosi di prole, sono invece le seguenti:

Crioterapia (Her Option) Tecnica basata sull'effetto termolesivo endometriale indotto dalle basse temperature (da -90° a -110°C) ottenute dal ricircolo di azoto liquido attraverso un probe del diametro di 5.5 mm. La procedura è eseguibile in anestesia locale, il tempo di esposizione è di 10'.

Laser-Ipertermia (ELITT, Gynelase) Tecnica basata sull'effetto termico veicolato alla cavità endometriale attraverso un probe a fibre ottiche di 6.5 mm, utilizzante energia laser (820 nm, 20 watt). Tempo di esposizione 7 minuti, temperatura di 102°C.

"Hot liquid balloons: Thermachoice, Cavaterm, Menotreat and Thermablate devices" Questi 4 differenti devices sono accomunati dalla costituzione di un ricircolo di liquido riscaldato (range 75°C-150°C) sotto pressione (range 180mm/Hg-240 mm/Hg) all'interno di un palloncino in lattice o silicone preriempito all'interno della cavità endometriale. La procedura è eseguibile in ambito ambulatoriale; il diametro dei probes varia da 3.5 a 8 mm ed il tempo di esposizione varia da 8 a 10 minuti.

Radiofrequenza Bipolare (NovaSure system) Il generatore veicola onde radio (500 Khz, 180 watt) attraverso un probe di 8 mm ed un elettrodo bipolare configurante una mesh triangolare adattabile alla cavità endometriale. Un limite di impedenza tissutale di 50 ohms, definito dal sistema e proprio del tessuto miometriale determina la conclusione dell'intervento, la cui durata è inferiore ai 2 minuti.

Microonde [Microsulis, Microwaves Endometrial Ablation (MEA) system]
La tecnica si basa sull'effetto termico locale (80-90°C) prodotto da microonde (9.2 GHz) generate da un probe di 8 mm. La necrosi termica si estende a 6 mm dalla superficie endometriale, la durata della procedura è di circa 2 minuti.

Idrotermoablazione (HTA) Si differenzia dagli altri dispositivi di seconda generazione per essere una procedura di AE isteroscopica eseguibile sotto visione, basata sull'utilizzo di un isteroscopio di 3 mm con camicia esterna di 7.8 mm. Il principio consiste nell'instillazione endometriale a circolo chiuso e continuo di salina preriscaldata a 80-90°C, per una durata di 10 minuti, a

pressioni (40-50 mm/Hg) inferiori a quelle sufficienti per forzare il passaggio tubarico (60-70 mm/Hg). Il liquido circola liberamente in cavità uterina, raggiungendo anche i recessi tubarici e agendo quindi su tutta la superficie endometriale (Fig. 7 e 8).

Indicazioni all'ablazione endometriale

Assolute:

1. menorragie in perimenopausa e in menopausa resistenti alla terapia medica
2. iperplasie a basso rischio recidivanti
3. controindicazioni alla terapia medica

Relative:

1. metrorragie e miomi sottomucosi o poliposi (previa rimozione della patologia endocavitaria)
2. metrorragie in pazienti sottoposte ad HRT o a terapia con Tamoxifene
3. pazienti in terapia con Tamoxifene e con patologie endocavitarie da essa indotte
4. iperplasie ad alto rischio (ancora in fase sperimentale)

Controindicazioni all'ablazione endometriale

1. patologie concomitanti degli organi genitali
2. desiderio di future gravidanze
3. isterometria >12 cm
4. (iperplasia endometriale atipica)



Fig.7 Visualizzazione diretta dell'idrotermoablazione



Fig.8 Idrotermoablazione a livello degli angoli tubarici



Fig.9 Roller ball ablation effettuata con endometrio non preparato

Percorso preoperatorio

Tutte le tecniche di ablazione endometriale presentano un percorso preoperatorio comune rappresentato da:
- accurata anamnesi (eta', parita', desiderio di ulteriori gravidanze)
- visita ginecologica e Pap test
- fallimento delle terapie mediche o controindicazioni assolute ad esse
- valutazione preliminare isteroscopica della cavita' uterina con biopsia endometriale, specialmente prima delle tecniche cieche
- valutazione ecografica per escludere patologie ginecologiche associate

Preparazione farmacologica

1. nessuna se la paziente è in postmenopausa
2. analoghi del GnRh per 2-3 mesi se la paziente è in premenopausa (Fig.9)

Outcomes di efficacia terapeutica

La quantificazione dell'efficacia dell'AE nel trattamento della menorragia disfunzionale non è un obiettivo semplice, dipendendo dalla stima soggettiva dell'entità della perdita ematica mestruale. Il livello di emoglobina pre e post trattamento può costituire un valido indicatore obiettivo di efficacia terapeutica; tuttavia, questo parametro non viene usualmente indicato negli outcomes di efficacia di trattamento in quanto, oltre a poter essere condizionato da numerose altre circostanze patologiche non sempre trova riscontro nei soggetti affetti da menorragia disfunzionale. L'induzione di una condizione di amenorrea non è sempre il risultato auspicato ma il suo conseguimento è considerato espressione di efficacia termolesiva del trattamento in esame e viene frequentemente considerato tra gli outcomes principali nel confronto tra tecniche di AE. Tuttavia, la menorragia disfunzionale è sintomo prevalente nella fascia di età climaterica e le analisi dei risultati ottenuti con tecniche di AE frequentemente non sono interpretabili rispetto al bias di un'amenorrea menopausale fisiologica intercorrente e quella indotta dal trattamento di AE in studio. Con tale riserva rispetto all'induzione di una condizione di ame-

norrea definitiva, il monitoraggio sull'efficacia del trattamento delle tecniche di AE in uso si avvale dell'induzione di ipomenorrea o eumenorrea con conseguente miglioramento della qualità di vita e di soddisfazione per le pazienti o di una valutazione più obiettiva attraverso la compilazione delle "Pictorial Blood loss Assessment Charts" (PBAC). Oltre a tali parametri, il fallimento terapeutico viene frequentemente integrato dalla prevalenza, nel gruppo di studio, di seconda chirurgia (isterectomia o secondo intento conservativo), indicata per la persistenza del sintomo menorragico o per le complicanze indotte dal trattamento primario.

Risultati: AE di prima generazione

Nella meta-analisi di Lethaby del 1999, sono analizzati i risultati di 5 RCTs di confronto tra tecniche elettrochirurgiche di AE di prima generazione ed isterectomia, con follow-up tra 4 e 48 mesi. Due di essi hanno confrontato la resezione endometriale con l'isterectomia addominale, 1 resezione endometriale con isterectomia vaginale e 2 resezione endometriale con isterectomia addominale o vaginale.

L'isterectomia si è rivelata significativamente vantaggiosa nel controllo della menorragia e nella soddisfazione delle pazienti a 12 e 24 mesi. L'incidenza di fallimenti terapeutici dell' AE è stata del 3%-13% con prevalenza di amenorrea postoperatoria dal 23% al 60%.

Nel periodo di follow-up, dal dal 6% al 20% dei soggetti sottoposti ad AE ha necessitato di seconda chirurgia. Tra i due gruppi di trattamento non sono emerse differenze significative in termini di qualità nello stile di vita e l' AE è risultata significativamente associata a minor durata della chirurgia, minori tempi di degenza e più rapido ritorno all'attività professionale, dimostrando considerevoli vantaggi a breve termine rispetto all'isterectomia.

La tecnologia Nd-YAG laser, la prima utilizzata nell'EA isteroscopica, ha prodotto eccellenti risultati in termini di outcome mestruale e di sicurezza operativa.

In uno dei trials prospettici più significativi con follow-up a 60 mesi di 2342 pazienti trattate, il tasso globale di successo della procedura è risultato del 93%, quello di amenorrea del 56% e solo per l'1.8% delle pazienti si è resa necessaria una seconda chirurgia nel periodo di follow-up. Eventi avversi di tipo

perforativo e di sovraccarico volemico sono stati definiti nello 0.2% e nello 0.4% dei casi, rispettivamente. Le ragioni della scarsa diffusione della tecnica Nd-YAG laser di EA a favore delle tecniche elettrochirurgiche, vanno ricercate nel costo di acquisto e di manutenzione della strumentazione, nella necessità di elevata esperienza dell'operatore nella tecnologia laser a garanzia di un'adeguata sicurezza operativa, nella lentezza della procedura rispetto all'elettrochirurgia e nel conseguente maggior rischio di intravasazione.
La "roller ball ablation" (RB) monopolare si è diffusa rapidamente grazie alla relativa semplicità ed ai vantaggi economici rispetto alla tecnica Nd-YAG laser. Efficacia, sicurezza operativa e rapidità della tecnica è stata evidenziata in diversi trials con adeguato follow-up, riportando tassi di successo fino al 90% e procedure di seconda chirurgia limitate al 9.5% dei casi.
Dai dati globali della letteratura le tecniche di AE prima generazione appaiono sostanzialmente sovrapponibili per risultati terapeutici, sicurezza operativa ed incidenza e tipologia di complicanze. Tuttavia, sono rari RCTs di confronto e le informazioni inerenti l'indice terapeutico delle varie tecniche derivano soprattutto da trials osservazionali o studi caso-controllo non randomizzati.
Nello RCT di Bhattacharya, resezione endometriale e Nd-YAG laser AEs non hanno mostrato differenze in termini di soddisfazione per le pazienti (91% e 90% rispettivamente), di induzione di amenorrea (22% e 23%, rispettivamente) e di prevalenza di seconda chirurgia (20% e 16% rispettivamente). In questo studio, la resezione endometriale ha evidenziato tempi operatori e volume di mezzo di distensione in travasato significativamente inferiori rispetto a Nd-YAG laser AE, confermando analoghi dati ottenuti nello studio MISTLETOE.
Il solo confronto tra outcomes clinici di RB e Nd-YAG laser AE deriva da uno studio di Baggish del 1996. In questo trial retrospettivo il successo delle due procedure isteroscopiche è stato dell' 87% e del 96%, rispettivamente e la condizione di amenorrea perseguita nel 46% e nel 44% dei casi, rispettivamente. Lo studio MISTLETOE ha evidenziato un volume di mezzo di distensione intravasato significativamente inferiore con RB rispetto al Nd-YAG laser.
Nel solo RCT di confronto tra le due modalità elettrochirurgiche resettoscopiche RB e resezione endometriale, con follow-up a 60 mesi, non sono state evidenziate differenze significative nell'outcome mestruale, prevalenza di complicanze, indicazioni a seconda chirurgia e soddisfazione delle pazienti.

Nello studio MISTLETOE, la resezione endometriale ha evidenziato un maggior rischio emorragico (3.35% vs 0.97%) e perforativo (2.47% vs 0.64%) rispetto alla RB.

Risultati: EA di seconda generazione

Per ciascuna delle tecniche di AE di seconda generazione approvate dall'FDA esistono uno o più RCTs di confronto con tecniche elettrochirurgiche isteroresettoscopiche di prima generazione. Nella letteratura corrente, particolare attenzione viene dedicata alla fattibilità di alcune tecniche di seconda generazione in regime ambulatoriale, prospettando una riduzione di costi sanitari e non sanitari rispetto alle tecniche resettoscopiche.

Crioablazione Endometriale (Her Option)

I risultati di questa tecnica non isteroscopica basata sull'induzione di necrosi endometriale ipotermica sono stati confrontati con RB in un RCT del 2003 e condotto in 279 pazienti con follow-up a 24 mesi. La procedura crioablativa è stata eseguita in anestesia locale o loco-regionale nel 54% delle pazienti, ha determinato una prevalenza di amenorrea del 28%, una soddisfazione delle pazienti del 91% ed una incidenza di seconda chirurgia del 10%.
Il tasso di successo a 12 mesi, valutato attraverso PBACs e stato del 67% e del 73% dopo Her Option e RB, rispettivamente. Il device è stato approvato dalla FDA per l'impiego clinico negli USA.

Laser-Ipertermia Interstiziale (ELITT, GyneLase)

In uno studio pilota l' AE interstiziale con tecnica laser ha prodotto una condizione di amenorrea a 12 mesi nel 71% delle 100 pazienti trattate. Nell'unico RCT di confronto tra ELITT e resezione endometriale del 2004 con follow-up a 36 mesi, si è confermata l'elevata prevalenza di amenorrea dopo laser-ipertermia nelle 58 pazienti trattate (56% vs 24%, rispettivamente). In questo trial, l'efficacia del trattamento valutata attraverso PBACs ed il livello di soddisfazione delle pazienti sono stati del 95% vs 91% e del 93% vs 91% dopo ELITT e resezione endometriale, rispettivamente.
Non è stata segnalata alcuna complicanza di rilievo. Il dispositivo non è tuttavia approvato a tutt'oggi dalla FDA per l'impiego clinico.

The Thermachoice Balloon

Introdotto nell'uso clinico dal 1994, esso costituisce il device di AE di seconda generazione sul quale esistono in letteratura i dati più numerosi. Alla luce dei dati clinici iniziali, il catetere ed il balloon associato hanno subito modulazioni tecnologiche progressivamente migliorative, esitanti dal 1998 allo sviluppo di Thermachoice II e dal 2004 di Thermachoice III. Il primo RCT multicentrico di confronto tra Thermachoice e RB è stato pubblicato nel 1998 in una serie di 255 pazienti con follow up a 12 mesi. L'efficacia clinica è risultata sovrapponibile, dell' 80.2% con Thermachoice e dell'84.3% con RB, così come sovrapponibile è stato l'effetto del trattamento sulla qualità di vita e sul tasso di soddisfazione delle pazienti (85.6% con Thermachoice e 86.7% con RB). La prevalenza di amenorrea è risultata del 15.2% e del 27.2% con Thermachoice e RB, rispettivamente. La rivalutazione dei dati dello studio a 60 mesi di follow-up ha mostrato incidenza di seconda chirurgia nel 19% delle pazienti trattate senza differenze significative tra le due tecniche. Nelle 122 pazienti eleggibili per una valutazione di efficacia sul sintomo menorragico, Thermachoice e RB hanno mostrato un'efficacia del 95% e del 97% rispettivamente, configurando un'efficacia terapeutica complessiva a 60 mesi del 68% e del 69%, rispettivamente. Nel secondo RCT di confronto tra Thermachoice e RB su 137 pazienti, il follow-up a 24 mesi ha evidenziato un controllo del sintomo nel 79% e nel 76% dei casi, rispettivamente. Seconda chirurgia è stata indicata nel 17% e nel 15% dei casi, rispettivamente. Nel RCT di confronto tra Thermachoice e resezione endometriale su 147 pazienti con follow-up a 24 mesi, Gervaise ha ottenuto un tasso globale di successo del 83% e del 76%, una prevalenza di amenorrea del 36% e del 39%, ed un'incidenza di seconda chirurgia del 15% e del 10% rispettivamente. Thermachoice è stato approvato dalla FDA per uso clinico.

The Cavaterm Balloon

Il device è stato descritto nel 1996 ed ha subito adattamenti tecnologici basati sull'aumento della pressione di lavoro e sulla riduzione del diametro del catetere (Cavaterm plus). Alcuni studi retrospettivi hanno riportato percentuali di amenorrea tra il 15% ed il 68% ed una percentuale di successo terapeutico tra il 92% ed il 98% ad un follow-up di 3-60 mesi. In un primo studio randomizzato condotto su 20 pazienti con follow-up a 9-15 mesi, Cavaterm e

RB hanno mostrato efficacia terapeutica e soddisfazione delle pazienti eccellenti e sovrapponibili (100%). Cavaterm e resezione endometriale sono stati confrontati in un secondo studio randomizzato su 51 pazienti.
A 12 mesi la percentuale di amenorrea è risultata del 36% e del 29%, rispettivamente e la soddisfazione delle pazienti rispetto al trattamento ricevuto è risultata del 89% e 79%, rispettivamente. In un terzo RCT su 82 pazienti con follow-up a 24 mesi, resezione endometriale-RB e Cavaterm hanno dato un successo terapeutico nel 90% e 76%, rispettivamente. La percentuale di seconda chirurgia è stata del 6% e del 15%, rispettivamente ($p \leftarrow 0.01$). Nel quarto RCT rispetto a tecniche di prima generazione, su 72 pazienti con follow-up a 12 mesi, Cavaterm e Nd-YAG laser hanno evidenziato percentuali di amenorrea del 29% e del 39%, successo terapeutico del 73% e del 69%, seconda chirurgia nel 15% e 12% e soddisfazione delle pazienti nel 93% e 95% dei casi, rispettivamente. Cavaterm è stato approvato dalla FDA per uso clinico.

The Menotreat Balloon

Non sono riportati in letteratura RCTs di confronto con tecniche di prima e di seconda generazione. Menotreat è stato valutato in uno studio retrospettivo su 51 pazienti, con follow-up a 6 mesi. Successo terapeutico è stato ottenuto nell'84% delle pazienti e l'induzione di amenorrea nel 10% dei casi trattati.

The Thermablate Balloon

Non sono riportati RCTs di confronto con tecniche di prima e di seconda generazione. In uno studio osservazionale, 42 pazienti con follow-up a 12 mesi è stato ottenuto un successo terapeutico nel 97% dei casi, con prevalenza di amenorrea del 35%. In un secondo trial osservazionale condotto su 60 pazienti con follow-up a 6 mesi, Thermablate ha evidenziato un'efficacia terapeutica del 84.5% e prevalenza di amenorrea del 15.5%.

Ablazione Endometriale con Elettrodo Bipolare a Radiofrequenza (Novasure System)

L'efficacia del dispositivo è stata dimostrata in trials osservazionali con follow-up a 36-48 mesi evidenzianti un'induzione di amenorrea dal 40% al 60% e seconda chirurgia dal 3% al 5% dei casi. Elevata efficienza terapeutica ed indu-

zione di amenorrea (75%-97%), coniugata a ridotta prevalenza di seconda chirurgia (3.8%-8%) sono state confermate dopo follow-up a 60 mesi. In un RCT di confronto con RB e follow-up a 12 mesi, Novasure ha prodotto una prevalenza di amenorrea e di soddisfazione delle pazienti del 41% e del 93% dei casi rispetto al 35% e 94% delle pazienti trattate con RB.. Il dispositivo è stato approvato dalla FDA per uso clinico.

Ablazione Endometriale a Micro-onde (Microsulis, MEA Ablation System)
Proposto dal 1995 in una serie osservazionale di 43 pazienti ha prodotto una soddisfazione delle pazienti a 36 mesi dell'84% ed una prevalenza di seconda chirurgia del 16%. In un RCT con follow-up a 10 anni, MEA e resezione endometriale non hanno evidenziato differenze in termini di soddisfazione delle pazienti (60% e 52%, rispettivamente) e di controllo del disturbo menorragico (83% e 88%, rispettivamente). Dopo il trattamento con MEA è stato evidenziata una significativa minore prevalenza di seconda chirurgia rispetto ai soggetti trattati con TCER (17% e 28%, rispettivamente). Un secondo RCT di confronto tra MEA e RB con follow-up a 12 mesi ha evidenziato una soddisfazione dopo trattamento del 98% e 99%, rispettivamente, con prevalenza di amenorrea del 53% e 46%, rispettivamente. Il dispositivo è stato approvato dalla FDA per uso clinico.

Idrotermoablazione (HTA)
Unica tecnica isteroscopica di ablazione endometriale di seconda generazione, è stata introdotta da Goldrath nel 1997. Nel RCT che ha condotto all'approvazione dell'HTA da parte dell'FDA, la tecnica è stata confrontata con RB dopo follow-up di 12 mesi. Il controllo del sintomo è stato ottenuto nel 77% e nel 82% dei soggetti trattati con HTA e RB ed induzione di amenorrea nel 40% e 51% dei casi, rispettivamente. Il follow up a 36 mesi della stessa serie non ha evidenziato differenze significative tra HTA e RB rispetto a controllo del sintomo (94% e 91%, rispettivamente) e soddisfazione delle pazienti (98% e 97%, rispettivamente).

Confronto tra tecniche di EA di seconda generazione

Thermachoice III vs Microsulis (MEA)
Il confronto randomizzato tra le due tecniche, prodotto su 314 pazienti, ha evidenziato a 12 mesi di follow-up risultati sovrapponibili, con soddisfazione delle pazienti del 76% con MEA e del 77% con Thermachoice ed un'induzione di amenorrea del 41% e del 38%, rispettivamente.

Thermachoice vs Novasure
In un RCT con follow-up a 12 mesi, il device a radiofrequenza bipolare si è dimostrato più efficace rispetto a Thermachoice, rispetto alla soddisfazione delle pazienti (90% vs 79%) ed all'induzione di amenorrea (43% vs 8%). Il follow-up a 60 mesi prodotto sulla stessa serie ha confermato un'efficienza di novasure superiore a Thermachoice, con efficacia a lungo termine del controllo del sintomo del 96% vs 90% rispettivamente, di induzione di amenorrea del 48% vs 32% rispettivamente, e di seconda chirurgia del 9.8% vs 12.9%, rispettivamente. In un recente studio retrospettivo con follow-up a 26 mesi, Novasure ha confermato una maggiore frequenza di procedure esitate in amenorrea rispetto a Thermachoice (32% vs 14%).

Cavaterm vs Novasure
In un RCT di confronto con Cavaterm, il device a radiofrequenza bipolare, Novasure, ha confermato una più elevata induzione di amenorrea (43% vs 11%) a 12 mesi, ed equivalente soddisfazione ed impatto sulla qualità di vita delle pazienti.

Fattibilità ambulatoriale delle tecniche di AE di seconda generazione

Tutte le tecniche di AE di seconda generazione possono essere eseguite in regime di sedazione cosciente o con supporto ansiolitico orale, analgesia sistemica e blocco anestetico paracervicale. Per alcune di esse, in relazione alle caratteristiche ergonometriche e tecniche dei devices quali l'assenza di manipolazione endouterina per il completamento del ciclo di ablazione, il dia-

metro del catetere (Thermachoice III) od il basso regime pressorio endouterino utilizzato (HTA) esistono esperienze dedicate ed assai promettenti di fattibilità ed efficacia del trattamento ambulatoriale. Nell'esperienza pilota di Marsh, la procedura con Thermachoice I è stata completata in 27 pazienti nell'86% dei casi senza anestesia paracervicale ed alcun supporto farmacologico sistemico e nel 92% unicamente con ibuprofene preoperatorio per os. In un trial successivo con Thermachoice III ed ibuprofene preoperatorio come solo supporto analgesico, lo stesso autore ha concluso l'87% di 39 trattamenti ambulatoriali, necessitando di rescue-analgesia intraoperatoria nel 44% dei casi. Nello studio osservazionale di Clark su 53 pazienti, il 94% dei trattamenti con Thermachoice è stato completato ambulatorialmente con il solo blocco paracervicale. L' "hot fluid balloon" Thermablate è stato valutato in uno studio retrospettivo dedicato alla sua possibile applicazione ambulatoriale con blocco paracervicale preceduto da diclofenac sodico orale in una serie di 70 pazienti; l'accettabilità della procedura è risultata dell'81%. L'HTA è stato utilizzato nell'esperienza di Farrugia, con acido mefenamico preoperatorio e blocco paracervicale. In 40 pazienti trattate in regime ambulatoriale la procedura è risultata accettabile nell'88% dei casi. La compliance dell'HTA in regime ambulatoriale con blocco paracervicale, preceduta da premedicazione orale con ansiolisi ed ibuprofene risulta eccellente in una recente serie retrospettiva condotta su 246 pazienti.

Variabili cliniche predittive di efficacia terapeutica

L'efficacia a lungo termine del controllo della menorragia disfunzionale è stato correlato a variabili cliniche e metodologiche in due studi multicentrici dedicati di recente pubblicazione, aventi come oggetto 4500 pazienti trattate con tecniche di AE di prima e seconda generazione. La prevalenza di seconda chirurgia dopo AE, per fallimento o complicanze indotte dalla medesima è risultata del 16%-25%; in entrambi gli studi essa è significativamente correlata ad un'età inferiore ai 45 anni al momento dell'intervento, con probabilità di seconda chirurgia fino ad oltre il 40% quando l' AE veniva eseguita in soggetti di età inferiore ai 40 anni. Lo spessore dell'endometrio inferiore ai 4 mm al momento dell'AE è risultato significativamente correlato all'induzione di una

condizione di amenorrea definitiva confermando la maggiore efficacia del trattamento con temporizzazione in fase follicolare o dopo preparazione farmacologica con Gn-RH analoghi o danazolo. Un'isterometria superiore ai 12 cm viene generalmente considerata una controindicazione al trattamento di AE. L'induzione di amenorrea dopo AE con tecniche di seconda generazione è stata recentemente correlata significativamente ad una isterometria inferiore a 9 cm, confermandosi una relazione inversa tra effetto terapeutico e dimensioni della cavità uterina. La presenza di anomalie strutturali congenite o acquisite della cavità endometriale è generalmente considerata una controindicazione al trattamento con tecniche non resettoscopiche di ablazione endometriale. La concomitanza di setti uterini, polipi, fibromi sottomucosi o adenomiosi rende preferibile l' AE resettoscopica con elettrodo ad ansa, che consente l'esecuzione sia del trattamento ablativo che la correzione della focalità endocavitaria. Il solo device di seconda generazione, che per caratteristiche tecniche si presta ad una efficace applicazione anche in casi di distorsione anatomica endocavitaria è l'HTA, mostratosi in grado di produrre risultati terapeutici significativi sia in caso di pazienti portatrici fibromi sottomucosi che di anomalie congenite uterine.

La resezione endometriale nella patologia iperplastica e neoplastica dell'endometrio

Il trattamento resettoscopico della patologia proliferativa endometriale iperplastica o neoplastica, costituisce una possibile alternativa agli standard medici o chirurgici classicamente indicati. In letteratura esistono segnalazioni sull'efficacia del trattamento resettoscopico, basata su follow-up sufficientemente affidabili in serie di pazienti numericamente limitate ed altamente selezionate. In generale, i prerequisiti clinici singoli o combinati che possono suggerire la candidatura di una paziente ad un trattamento conservativo resettoscopico possono essere considerati i seguenti:

- patologia atipica non infiltrante e patologia atipica focale epiteliale o stromale infiltrante, confinata all'endometrio
- soggetti in età fertile desiderosi di prole
- soggetti altamente motivati nella preservazione del viscere uterino

- soggetti ad elevato rischio chirurgico-anestesiologico
- controindicazioni ad un trattamento medico
- disponibilità per un follow-up periodico rigoroso.

La condizione tecnica necessaria ed imprescindibile deve prevedere l'utilizzo di un resettoscopio con loop elettrificato in grado di eseguire una resezione tissutale garante di un adeguato studio patologico.

Trattamento resettoscopico dell'iperplasia endometriale

L'iperplasia endometriale non atipica (EH) presenta risoluzioni spontanee in circa il 75% e risposte al trattamento medico in circa il 90% dei soggetti. Pur mancando linee guida sulla modalità di follow-up dell'EH, una valutazione isteroscopica annuale è raccomandabile, soprattutto in soggetti presentanti un significativo rischio evolutivo quali pazienti esposti a tamoxifene per neoplasia mammaria, portatori di "human non polyposis colon cancer" (HNPCC), con famigliarità per neoplasia endometriale e nei soggetti obesi, almeno fino alla definizione patologica di regressione completa. Nei casi non responsivi ad una o più istanze di trattamento medico od in caso di sua controindicazione, la resezione endometriale globale con elettrodo ad ansa è stata proposta in un solo studio, con risultati eccellenti, in alternativa all'isterectomia in soggetti in postmenopausa o in età fertile non desiderosi di prole. L'ablazione endometriale resettoscopica esclusivamente coagulativa e le tecniche di ablazione endometriale di seconda generazione, non consentono invece un campionamento integralmente rappresentativo dell'endometrio e devono essere considerate controindicate nel trattamento dell'EH.

Il background clinico e la storia naturale dell'iperplasia atipica (AH) ne impongono il trattamento immediato. Il gold standard in peri e postmenopausa è l'isterectomia con annessiectomia bilaterale mentre in età fertile, in pazienti desiderosi di prole, sono raccomandabili trattamenti medici endocrini che, singoli o in combinazione presentano un'efficacia terapeutica di circa il 75%. La resezione endometriale può essere proposta in soggetti affetti da AH con elevato rischio chirurgico o desiderosi di preservare l'utero, in alternativa all'isterectomia ed alla terapia medica. Il trattamento è risultato assai efficace nell'unica serie retrospettiva prodotta dalla letteratura in 22 pazienti, evidenziante un solo caso di carcinoma diagnosticato a 10 anni dall'intervento.

Nella scelta conservativa è necessaria la disponibilità della paziente ad un follow-up clinico integrato da controlli ecografici ed isteroscopici periodici, nella consapevolezza che lo studio endocavitario uterino può risultare difficoltoso in relazione agli esiti aderenziali endometriali prodotti dall'intervento resettoscopico. Il riscontro di AH focale contestualmente ad un polipo endometriale non è infrequente, soprattutto quando esso è voluminoso e diagnosticato in menopausa. Anche in tal caso l'isterectomia costituisce la prima opzione terapeutica. Un trattamento conservativo può essere proposto attraverso una polipectomia resettoscopica, garante di buona efficacia terapeutica definitiva, posto che la base di impianto del polipo e le aree limitrofe risultino libere da malattia e che non sussistano dubbi circa una pluricentricità iperplastica. Nei soggetti in peri e postmenopausa o non desiderosi di prole una resezione endometriale globale, diagnostica e preventiva può costituire una corretta integrazione. Nei soggetti in età fertile la cui pianificazione famigliare non sia conclusa, il polipo con AH contestuale deve essere trattato conservativamente attraverso una polipectomia resettoscopica ampiamente comprensiva dell'endometrio limitrofo alla base di impianto con eventuale integrazione di un trattamento medico. Nonostante i risultati del trattamento isteroscopico conservativo dell'AH siano nel complesso promettenti, non mancano in letteratura segnalazioni di un suo fallimento terapeutico con esiti catatrofici per giovani pazienti. Pertanto un trattamento resettoscopico integrato o meno da una terapia medica, rispettoso della fertilità di una paziente affetta da AH focale, deve avere come premessa lo studio isteroscopico e bioptico esaustivo del restante endometrio, per escludere la presenza di focalità neoplastiche occulte.

Trattamento Resettoscopico delle Neoplasie Endometriali

Allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento conservativo resettoscopico di qualsiasi neoplasia endometriale deve costituire un'eccezione, motivata da un rilevante background clinico e preceduto da un meticoloso staging e counseling sugli standard assistenziali e sulle possibili implicazioni prognostiche di un trattamento mini-invasivo, garante della conservazione dell'utero ma ancora non supportato da una letteratura convincente.

L'escissione resettoscopica dell'adenocarcinoma dell'endometrio (EC), inte-

grata da terapia medica sequenziale, è stata recentemente descritta da Mazzon in una serie di 6 giovani pazienti desiderose di prole ed affette da EC intramucoso (I°stadio A). La tecnica chirurgica è articolata in 3 steps e prevede anzitutto l'escissione della focalità tumorale. Per garantire un'adeguata "clearance" tumorale, sia la resezione dell'endometrio limitrofo che dello strato miometriale superficiale sottostante al tumore devono presentarsi liberi da malattia allo studio patologico. Il follow-up isteroscopico a 12 mesi è risultato negativo per tutte le pazienti, nelle quali è risultato eccellente l'outcome riproduttivo successivo al trattamento. In letteratura esistono solo sporadici case report sulla efficacia di una simile escissione resettoscopica in caso di EC intramucoso, allo scopo di mantenere la potenzialità procreativa. Le neoplasie uterine mesenchimali costituiscono una categoria di tumori rara ed assai eterogenea per patologia e profilo prognostico. Accanto a sarcomi ad elevata aggressività quali i leiomiosarcomi ed i sarcomi dello stroma endometriale di alto grado sono descritti istotipi a bassa malignità, ovvero caratterizzati da limitata o minima potenzialità di indurre metastasi a distanza o recidive loco-regionali, presentanti un'elevata incidenza anche in epoca riproduttiva [Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma (LGESS), Uterine Tumors Resembling Ovarian Sex Cord Tumours (UTROSCTs)]. In questi ultimi casi l'estrinsecazione endometriale della crescita tumorale coniugata al desiderio di conservazione della fertilità, può consentire alla chirurgia resettoscopica di giocare un ruolo chiave nel mantenimento dell'integrità riprodut-



Fig.10 UTROSCTs residuo dopo prima isteroscopia operativa



Fig.11 Esito dopo resezione profonda del tessuto residuo

tiva. Per quanto anedottica, la letteratura propone alcuni casi di UTROSCTs trattati primariamente ed unicamente attraverso un approccio resettoscopico, con follow-up medio a 24 mesi negativo per ripresa di malattia.
In analogia a quanto descritto nel trattamento resettoscopico dell'EC intramucoso, l'escissione deve essere garante di sufficiente "radicalità", evidenziando margini di resezione sia laterali endometriali, sia profondi miometriali, liberi da malattia (Fig.10 e 11).

Conclusioni

- La menometrorragia disfunzionale e' un sintomo che interessa frequentemente le donne in perimenopausa ed e' uno dei principali motivi per i quali consultano il ginecologo.
- All'inizio degli anni settanta sono state utilizzate procedure con agenti fisici e chimici che miravano a determinare una completa distruzione dell'endometrio provocando una sindrome di Asherman per la risoluzione della sintomatologia menorragia: tali procedure erano gravate da un elevato insuccesso e da rischi e pertanto furono abbandonate.
- Con l'introduzione delle tecniche resettoscopiche di I° generazione e delle tecniche blind di II° generazione, l'ablazione endometriale è divenuta una valida alternativa miniinvasiva all'isterectomia nel trattamento della menorragia disfunzionale, dopo il fallimento o la controindicazione ad un trattamento medico, con una percentuale di successo terapeutico variabile dall' 80% al 90%.
- Non esistono differenze significative nel controllo del sintomo menorragico e nel miglioramento della qualità di vita tra tecniche di ablazione endometriale di I° e di II° generazione.
- Le tecniche di resezione endometriale necessitano di un training accurato, abbastanza lungo del ginecologo a differenza delle tecniche blind di II° generazione, piu' semplici anche se ad oggi di costo più elevato.
- Le tecniche di II° generazione MEA e Novasure inducono una maggiore percentuale di amenorrea rispetto alle tecniche che utilizzano "hot balloons".
- L'efficacia terapeutica di tutte le tecniche di ablazione endometriale è funzione dell'età della paziente, della temporizzazione, della preparazione far-

macologica e delle dimensioni della cavità endometriale.
- I costi sanitari dell'ablazione endometriale sono inferiori a quelli dell'isterectomia sebbene nel follow-up a lungo termine essi tendono ad equivalersi, in relazione alla frequente necessità (10%-20%) di seconda chirurgia.

Bibliografia

1. *Lethaby A, Hickey M, Garry R, Penninx J Endometrial resection/ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev, Oct 7;(4):CD001501, 2009*
2. *Lethaby A, Cooke I, Rees M. Progesterone or progesterone-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev Oct19;(4):CD002126, , 2005,*
3. *Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev;(2): CD003855, 2003*
4. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Indications and options for endometrial ablation, Fertil Steril. Nov; 86(5 Suppl1):S6-10, 2006*
5. *Bardenheuer FH. Electrocoagulation of the uterine mucous membrane to the treatment of climateric bleeding. Zentralbl Gynaek;4:209-211, 1937*
6. *De Cherney AH, Diamond MP et al Endometrial ablation for intractable uterine bleeding: hysteroscopic resection. Obstet Gynecol 70:668-70, 1987*
7. *Vancaille TG. Electrocoagulation of the endometrium with the ball-end resectoscope. Obstet Gynecol;74:425-7, 1989*
8. *Wortman M, Daggett A. Hysteroscopic endomyometrial resection: a new technique for the treatment of menorrhagia Obstet Gynecol;83:295, 1994*
9. *Goldrath MH. Evaluation of HydroThermAblator and rollerball endometrial ablation for menorrhagia 3 Years after treatment, J Am Assoc Gynecol Laparosc Nov;10(4):505-11, 2003*
10. *Brun JL, Raynal J, Burlet G et al. Cavaterm thermal balloon endometrial ablation versus hysteroscopic endometrial resection to treat menorrhagia: the French, multicenter, randomized study. J Minim nvasive Gynecol Sep-Oct;13(5):424-30, 2006*
11. *Alaily AB, Auld BJ, Diab Y. Endometrial ablation with the Cavaterm thermal balloon. J Obstet Gynaecol Jan;23(1):51-4, 2003*
12. *Overton C,Hargreaves J,Maresh M. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study. Minimally Invasive Surgical Techniques-Laser, EndoThermal or Endoresection. Br J Obstet Gynaecol, Dec;104(12):1351-9, 1997*
13. *Kremer C, Duffy S. Endometrial ablation: the next generation BJOG*

Dec;107(12):1443-52, 2000
14. *Martyn P, Allan B. Long term follow up of endometrial ablation. J Am Assoc Gynecol Laparosc May;5(2):115-8, 1998*
15. *Farrugia M, Hussain S. Hysteroscopic endometrial ablation using the HydroThermAblator in an outpatient hysteroscopy clinic feasibility and acceptability. J Minim Invasive Gynecol May- Jun;13(3):178-82, 2006*
16. *Mc Gurgan P, O'Donovan P. Second-generation endometrial ablation: an overview. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol Dec;21(6):931-41, 2007*
17. *Ke RW. Endometrial ablation: an alternative to hysterectomy. Clin Obstet Gynecol Dec; (4): 914-27, 1997*
18. *Della Badia C, Nyirjesy P, Atogho A. Endometrial ablation devices: review of a manufacturer and user facility device experience database. J Minim Invasive Gynecol. Jul-Aug; 14(4):436-41, 2007*
19. *Loffer FD. Hysteroscopic transcervical endometrial resection versus thermal destruction for menorrhagia: a prospective randomized trial on satisfaction rate. Am J Obstet Gynecol Jun;188(6): 1664; author reply 1664, 2003*
20. *Fothergill RE. Endometrial ablation in the office setting. Obstet Gynecol Clin North Am Jun;35(2):317-30, 2008*
21. *Onoglu A, Taskin O, Inal M et al. Comparison of long-term histopathologic and morphologic changes after endometrial rollerball ablation and resection: a prospective randomized trial. J Minim Invasive Gynecol Jan-Feb;14(1):39-42, 2007*
22. *Vilos GA. Hysteroscopic and nonhysteroscopic endometrial ablation. Obstet Gynecol Clin North Am Sep;31(3):687-704, 2004*
23. *Munro MG. Endometrial ablation: where have we been? Where are we going? Clin Obstet Gynecol Dec;49(4):736-66, 2006*
24. *Oates S. Patient selection for hysteroscopic endometrial resection Br J Obstet Gynaecol Sep;98(9)948-64, 1991*
25. *Perino A, Castelli A, Cucinella G et al. A randomized comparison of endometrial laser intrauterine thermotherapy and hysteroscopic endometrial resection Fertil Steril Sep;82(3)/731-4, 2004*
26. *Prasard P, Powell MC Prospective observational study of Thermablate Endometrial Ablation System as an outpatient procedure J Minim Invasive Gynecol Jul - Aug;15(4):476-9, 2008*
27. *Fasouliotis SJ, Shushan A. Severe menorrhagia due to factor VII deficiency successfully treated by thermal balloon endometrial ablation J Am Assoc Gynecol Laparosc Feb 10(1): 116-8, 2003*
28. *Kanaoka Y, Hirai K, Ishiko O. Microwave endometrial ablation for an enlarged uterus Arch Gynecol Obstet Nov; 269(1):30-2, 2003*
29. *Downes E, O'Donovan P. Microwave endometrial ablation in the management of menorrhagia: current status Curr Opin Obstet Gynecol Aug;12(4):293-6, 2000*
30. *Hare AA, Olah KS. Pregnancy following endometrial ablation: a review article J Obstet Gynacol Feb ;25(2):108-14,2005*

31. Brooks PG. Treatment of the patient without intracavitary pathology. Comparison of traditional hysteroscopic techniques for endometrial ablation Obstet Gynecol Clin North Am Jun;27(2):339-45, 2000
32. Hardwick JC, Owen P. Adherence to published guidelines for the management of menorrhagia in women undergoing second generation endometrial ablation J obstet Gynaecol Apr;24(3): 279-80, 2004
33. Gervaise A, de Tayrac R. Fernandez H Contraceptive information after endometrial ablation Fertil Steril Dec;84(6):1746-7, 2005
34. Morgan H, Advincula AP. Global endometrial ablation: a modern day solution to an age-old problem Int J Gynaecol Obstet Aug;94(2):156-66, 2006
35. Papadopoulos NP, Magos A. First generation endometrial ablation: roller-ball vs loop vs laser. Best Pract Res Clin Obset Gynecol 21: 915-929, 2007
36. Istre O, Qvigstad E. Current treatment options for abnormal uterine bleeding: an evidence based approach. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 21: 905-913, 2007
37. Pinion SB, Parkin DE, Abramovich DR. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and resection for dysfunctional uterine bleeding. Br Med J 309: 979-983, 1994
38. O'Connor H, Broadbent JA, Magos AL. Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. Lancet 349: 897-901, 1997
39. Onoglu A, Taskin O, Inal M et al. Comparison of the long term histopathologic and morphologic changes after endometrial rollerball ablation and resection: a prospective randomized trial. J Minim Invasive Gynecol 14: 39-42, 2007
40. El-Nashar SA, Hopkins MR, Barnes SA et al. Health-related quality of life and patient satisfaction after global endometrial ablation for menorrhagia in women with bleeding disorders: a followup survey and systematic review. Am J Obstet Gynecol 2010 (Epub ahead of print)
41. Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser phoyovaporization of endometrium for the treatment of menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 140: 14-19, 1981
42. Magos AL, Baumann R, Turnbull AC. Transcervical resection of the endometrium in women with bmenorrhagia. Br Med J 298: 1209-1212, 1989
43. Dwyer N. Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gynecol 100: 237-243, 1993
44. Gannon MJ, Holt EM, Fairbank J et al. A randomised trial comparing endometrial resection and abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. BMJ 303: 1362-1364, 1991
45. Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G et al. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long term clinical and quality of life outcomes. Am J Obstet Gynecol 177:95-101, 1997
46. McCausland A, McCausland VM. Long-term complications of endometrial ablation: cause, diagnosis, treatment and prevention. J Minim Invasive Gynecol

14:399-406, 2007
47. *Hahn RG. Fluid absorption in endoscopic surgery. Br J Anesth 96: 8-20, 2006*
48. *Berg A, Sandvik L, Langebrekke A et al. A randomised trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes using saline in hysteroscopic surgery. Fertil Steril 91: 1273-1278, 2009*
49. *Scottish Hysteroscopy Audit Group. A scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: complications and follow-up. Br J Obstet Gynecol 102: 249-254,1995*
50. *Townsend DE, Duleba AJ, Wilkes MM. Durability of treatment effects after endometrial cryoablation versus rollerball electroablation for abnormal uterine bleeding: two year results of a multicenter randomised trial. Am J Obstet Gynecol 188: 699-701, 2003*
51. *Donnez J, Polet R, Rabinovitz R. Endometrial laser intra-uterine thermotherapy: the first series of 100 patients observed for 1 year. Fertil Steril 74: 791-796, 2000*
52. *Meyer WR, Walsh BW, Grainger DA et al. Thermal balloon and rollerball ablation to treat menorrhagia: a multicenter comparison. Obstet Gynecol 92: 98-103, 1998*
53. *Ulmsten U, Carstensen H, Falconer C. The safety and efficacy of Meno Treat, a new balloon device for thermal endometrial ablation. Acta Obstet Gynecol Scand 80: 52-57, 2001*
54. *Cooper J, Gimpelson R, Laberge P. A randomized multicenter trial of safety and efficacy of the NovaSure system in the treatment of menorrhagia. J Am Assoc Gynecol Laparosc 9: 418-428, 2002*
55. *Gallinat A. NovaSure impedance controlled system for endometrial ablation: 3 years follow-up on 107 patients. Am J Obstet Gynecol 191: 1585-1589, 2004*
56. *Sharp NC, Cronin N, Feldberg I. Microwaves for menorrhagia: a new fast technique for endometrial ablation. Lancet 346: 1003-1004, 1995*
57. *Cooper KG, Bain C, Parkin DE. Comparison of microwave endometrial ablation and transcervical resection of the endometrium for treatment of heavy menstrual loss: a randomised trial. Lancet 354: 1859-1863, 1999*
58. *Weisberg M, Goldrath MH, Berman J et al. Hysteroscopic endometrial ablation using free heated saline for the treatment of menorrhagia. J Am Assoc Gynecol Laparosc 7: 311-316, 2000*
59. *National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Heavy menstrual bleeding. Clinical Guideline. London: NICE, 2007*
60. *Higham JM, O'Brian PMS, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynecol 97: 734-739, 1990*
61. *Lethaby A, Shepperd S, Cookel et al. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2: CD000329, 1999*
62. *Abbot JA, Garry R. The surgical treatment of menorrhagia. Hum Reprod 8: 68-78, 2002*
63. *Erian J. Endometrial ablation in the treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gy-*

necol 101: 19-22, 1994
64. Paskowitz RA. Rollerball ablation of the endometrium. J Reprod Med 40: 333-336, 1995
65. Kammerer-Doak D, Rogers RG. Edometrial ablation: electrocautery and laser techniques. Clin Obstet Gynecol 43: 561-574, 2000
66. Teirney R, Arachchi GJ, Fraser IS. Menstrual blood loss measured 5-6 years after endometrial ablation. Obstet Gynecol 95: 251-254, 2000
67. Bhattacharya S, Cameron IM, Parkin DE. A pragmatic randomised comparison of transcervical resection of the endometrium with endometrial laser ablation for the treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gynecol 104: 601-607, 1997
68. Baggish MS, Sze E. Endometrial ablation: a series of 568 patients treated over an 11-years period. Am J Obstet Gynecol 174: 908-913, 1996
69. Boujida VH, Philipsen T, Pella J. Five-years follow-up of endometrial ablation: endometrial coagulation versus endometrial resection. Obstet Gynecol 99: 988-992, 2002
70. Amso NN, Stabinsky SA, McFaul P et al. Uterine thermal balloon therapy for the treatment of menorrhagia: the first 300 patients from a multicentre study. International collaborative uterine thermal balloon working group. Br J Obstet Gynecol 105: 517-523, 1998
71. Vilos GA, Edris F. Second generation endometrial ablation techniques: the hot liquid balloons. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 21: 947-967, 2007
72. Loffer FD, Grainger D. Five year follow-up of patients participating in a randomized trial of uterine balloon therapy versus rollerball ablation for treatment of menorrhagia. J Am Assoc Gynecol Laparosc 9: 429-435, 2002
73. Zon Rabelink IA, Vleugels MP, Merkus HM. Efficacy and satisfaction rate comparing endometrial ablation by rollerball electrocoagulation to uterine balloon thermal ablation in a randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 114: 97-103, 2004
74. Gervaise A, Fernandez H, Capella Allouc S. Thermal balloon ablation versus endometrial resection for the treatment of abnormal uterine bleeding. Hum Reprod 14: 2743-2747, 1999
75. Friberg B, Wallsten H, Henriksson P. A new simple, safe and efficient device for the treatment of menorrhagia. J Gynecol Tech 2: 103-108, 1996
76. Hawe JA, Phillips AG, Chien PF. Cavaterm thermal balloon ablation for the treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gynecol 106: 1143-1148, 1999
77. Friberg B, Ahlgren M. Thermal balloon endometrial destruction: the outcome of treatment of 117 women followed up for a maximum period of 4 years. Gynecol Endosc 9: 389-395, 2000
78. Mettler L. Long-term results in the treatment of menorrhagia and hypermenorrhea with a thermal balloon endometrial ablation technique. J Soc Laparoendosc Surg 6: 305-309, 2002
79. Sadoon SS, Salman GA, Kirwan P. Thermal balloon endometrial ablation (Cava-

term) in the management of menorrhagia. J Obstet Gynecol 26: 804-805, 2006
80. *Romer T. Therapy of recurrent menorrhagia, Cavaterm balloon coagulation versus roller-ball endometrium coagulation, a prospective randomized comparative study. Zentralbl Gynakol 120: 511-514, 1998*
81. *Pellicano M, Guida M, Acunzo G. Hysteroscopic transcervical endometrial resection versus thermal destruction for menorrhagia: a prospective randomized trial on satisfaction rate. Am J Obstet Gynecol 187: 545-550, 2002*
82. *Hawe J, Abbott J, Hunter D. A randomized controlled trial comparing the cavaterm endometrial ablation system with the Nd-YAG laser for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynecol 110: 350-357, 2003*
83. *Leyland N. Office based global endometrial ablation: feasibility and outcomes for 3 modalities. J Obstet Gynecol Can 26: 522, 2004*
84. *Vilos GA, Abu Rafea B, Haque A. Endometrial thermal ablation: a two minutes balloon treatment. J Am Assoc Gynecol Laparosc 11: 589-590, 2004*
85. *Baskett TF, Clough H, Scott TA. Novasure bipolar radiofrequency endometrial ablation: report of 200 cases. J Obstet Gynecol Can 27: 473-476, 2005*
86. *Gallinat A. An impedance controlled system for endometrial ablation: five year follow-up of 107 patients. J Reprod Med 52: 467-472, 2007*
87. *Fulop T, Rakoczi I, Barna I. Nova sure impedance controlled endometrial ablation: long term follow-up results. J Minim Invasive Gynecol 14: 85-90, 2007*
88. *Sambrook AM, Bain C, Parkin DE et al. A randomized comparison of microwave endometrial ablation with transcervical resection of the endometrium: follow-up at a minimum of 10 years. BJOG 16: 1033-1037, 2009*
89. *Cooper J M, Anderson TL, Fortin CA. Microwave endometrial ablation vs rollerball electroablation for menorrhagia: a multicentre randomized trial. J Am Assoc Gynecol Laparosc 11: 394-403, 2004*
90. *Goldrath MH, Barrionuevo M, Husain M. Endometrial ablation by hysteroscopic instillation of hot saline. J Am Assoc Gynecol Laparosc 4: 235-240, 1997*
91. *Corson SL. A multicenter evaluation of endometrial ablation by hydrothermablator and rollerball for the treatment of menorrhagia. J Am Assoc Gynecol Laparosc 8: 359-367, 2001*
92. *Sambrook AM, Cooper KG, Campbell MK et al. Clinical outcomes from a randomized comparison of microwave endometrial ablation with thermal balloon endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. BJOG 116: 1038-1045, 2009*
93. *Bongers MY, Bourdrez P, Mol BW et al. Randomised controlled trial of bipolar radiofrequency endometrial ablation and balloon endometrial ablation. BJOG 111: 1095-1102, 2004*
94. *Kleijn JH, Engels R, Bourdrez P et al. Five-years follow-up of a randomised controlled trial comparing novasure and thermachoice endometrial ablation. BJOG 115: 193-198, 2008*

95. El Nashar SA, Hopkins MR, Creedon DJ et al. Efficacy of bipolar radiofrequency endometrial ablation vs thermal balloon ablation for management of menorrhagia: a population based cohort. J Minim Invasive Gynecol 16: 692-699, 2009
96. Abbott J, Hawe J, Hunter D. A double blind randomized trial comparing the cavaterm and the novasure endometrial ablation systems for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. Fertil Steril 80: 203-208, 2003
97. Glasser MH. Practical tips for office hysteroscopy and second generation global endometrial ablation. J Minim Invasive Gynecol 16: 384-399, 2009
98. Marsh F, Thewlis J, Duffy S. Thermachoice endometrial ablation in the outpatient setting, without local anesthesia or intravenous sedation: a prospective cohort study. Fertil Steril 83: 715-720, 2005
99. Marsh F, Thewlis J, Duffy S. Randomised controlled trial comparing thermachoice III in the outpatient versus daycase setting. Fertil Steril 87: 642-650, 2007
100. Clark TJ, Gupta JK. Outpatient thermal balloon ablation of the endometrium. Fertil Steril 82: 1395-1401, 2004
101. Prasad P, Powell MC. Prospective observational study of thermablate endometrial ablation system as an outpatient procedure. J Minom Invasive Gynecol 15: 476-479, 2008
102. Farrugia M, Hussain SY. Hysteroscopic endometrial ablation using the hydrothermablator in an outpatient hysteroscopic clinic: feasibility and acceptability. J Minim Invasive Gynecol 13: 178-182, 2006
103. Glasser MH, Heinlein PK, Hung Y. Office endometrial ablation with local anesthesia using the hydrothermablator system: comparison of outcomes in patients with submucous myomas with those with normal cavities in 246 cases performed over 5 years. J Minim Invasive Gynecol 16: 700-707, 2009
104. Longinotti MK, Jacobson GF, Hung YY et al.Probability of hysterectomy after endometrial ablation. Obstet Gynecol 112; 1214-1220, 2008
102. Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Preoperative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 3; CD001124, 2002
106 Ammar K, Koukoura O. Management of menorrhagia with hydrothermal endometrial ablation in 2 women with bicornuate uteri. J Minim Invasive Gynecol 16: 795-797, 2009
107. Garuti G, Cellani F, Centinaio G et al. Histopathologic behavior of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer. Gynecol Oncol 2006,101: 269- 273
108. Lecuru F, Le Fevre Belda MA, Bats AS et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non polyposis colon cancer: a prospective study. Int J Gynecol Cancer 2008 18: 1326-1331
109. Vilos GA, Harding PG, Ettler HC. Resectoscopic surgery in women with abnormal uterine bleeding and nonatypical endometrial hyperplasia. J Am Assoc Gy-

necol Laparosc 2002, 9: 131-137
110. *Yarvela IY, Santala M. Treatment of non-atypic endometrial hyperplasia using thermal balloon endometrial ablation therapy. Gynecol Obstet Invest, 2005 59: 202- 206*
111. *Reed SD, Voigt LF, Newton KM et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. Obstet Gynecol 2009,113: 655-662*
112. *Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. Obstet Gynecol 1997,90: 434-440*
113. *Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A et al. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high risk women with atypical endometrial hyperplasia. J Min Inv Gynecol 2007 14: 68-73*
114. *Rahimi S, Marani C, Renzi C et al. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. Int J Gynecol Pathol 2009,28: 522-528*
115. *Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: a correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. J Min Inv Gynecol 2006,13: 325-330*
116. *Garuti G, Centinaio G, Luerti M. Outpatient hysteroscopic polypectomy in postmenopausal women: a comparison between mechanical and electrosurgical resection. Minim Inv Gynecol 2008,15: 595-600*
117. *Scrimin F, Mangino FP, Wiesenfeld U et al. Is resectoscopic treatment of atypical endometrial polyps a safe option? Am J Obstet Gynecol 2006,195: 1328-1330*
118. *Scrimin F, Wiesenfeld U, Candiotto A et al. Resectoscopic treatment of atypical endometrial polyps in fertile women. Am J Obstet Gynecol 2008,199: 365*
119. *Corrado G, Baiocco E, Carosi M et al. Progression of conservatively treated endometrial complex atypical hyperplasia in a young woman, a case report. Fertil Steril 2008,90: 5-8*
120. *Mazzon I, Corrado G, Masciullo V et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. Fertil Steril 2010,93: 1286, 1289*
121. *Yasuda M, Tesai Y, Sekijima T et al. Successful pregnancy after conservative surgery for stage IA endometrial cancer in a young woman. Fertil Steril 2009,91: 13-15 122 Anastasakis E, Magos AL, Mould T. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumours treated by hysteroscopy. Int J Gynecol Obstet 2008,101: 194-195*
123. *Berretta C, Patrelli TS, Fadda GM et al. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumours: a case report of conservative management in young women. Int J Gynecol Cancer 2009,19: 808-810*
124. *Garuti G, Gonfiantini C, Mirra M et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors treated by resectoscopic surgery: a case report. J Minim Inv Gynecol 2009,16: 236-240.*

CAPITOLO 18

SINECHIOLISI

Introduzione

Heinrich Fritsch descrisse per primo un caso di aderenze intrauterine posttraumatiche nel 1984, Bass e successivamente Stamer riportarono altri casi di aderenze intrauterine associate alla gravidanza. Nel 1948, il ginecologo israeliano Joseph G. Asherman pubblicò una serie di lavori nei quali identificò l'eziologia della condizione nel curettage dopo un parto, un aborto, una gravidanza molare o dopo secondamento manuale e descrisse i sintomi della sindrome. Molti passi in avanti sono stati fatti da allora e l'isteroscopia è diventata il gold standard nella diagnosi e il trattamento di questa condizione, tuttavia la gestione della malattia moderata o grave rimane discussa, mentre la prognosi dei casi severi rimane sfavorevole. La ricerca si è indirizzata verso la prevenzione, la diagnosi precoce, il trattamento e l'esito riproduttivo.

Definizione

La sindrome di Asherman è definita come un trauma dell'endometrio a cui segue una parziale o totale obliterazione della cavità uterina e/o del canale cervicale, o una fibrosi senza aderenze con sintomi quali anomalie mestruali, infertilità e/o complicazioni della gravidanza quali aborti ripetuti o anomalie della placentazione. Quindi la diagnosi di sindrome di Asherman dovrebbe essere posta solo nelle donne con sintomi clinici.

Prevalenza

La prevalenza delle aderenze varia su base geografica, e dipende da diversi fattori, tra cui le capacità del medico, il numero di aborti trattati chirurgicamente, gli strumenti usati per l'evacuazione dopo parto e aborto, e soprattutto i criteri usati per la diagnosi delle aderenze intrauterine.

Classificazione

Diverse classificazioni sono state proposte, tra cui una dell'American Fertility Society (Stadio da I a III) e dell'European Society for Gynaecological Endoscopy (Gradi da I a V). Tuttavia, la classificazione proposta da Valle nel 1988 è semplice e facile da usare proponendo una distinzione delle aderenze in lievi, moderate o gravi, in relazione all'estensione e la natura delle aderenze. Recentemente è stata proposta una classificazione che tiene conto dei sintomi, dell'aspetto isteroscopico e della storia riproduttiva della paziente. Il punteggio dovrebbe prevedere il futuro potenziale riproduttivo. Tuttavia nessuna di queste classificazioni è stata validata da studi clinici, in particolare per quanto riguarda la predizione del futuro riproduttivo.

Eziologia

Un trauma cavitario in un utero gravido è la principale causa delle aderenze intrauterine. Il trauma può essere indotto da un curettage effettuato nel postpartum, o dopo aborto spontaneo o volontario, o da un taglio cesareo. Schenker e Margalioth hanno riportato che la gravidanza è il principale fattore predisponente allo sviluppo della sindrome di Asherman (90.8%), seguita dal curettage postabortivo (66.7%), curettage postpartum (21.5%) e taglio cesareo (2%). L'utero dopo la gravidanza è vulnerabile e lo strato basale dell'endometrio è danneggiato facilmente da qualsiasi trauma, specialmente curettage, a causa dei bassi livelli di estrogeni al momento della procedura e subito dopo. Westendorp ha riportato il 40% di aderenze dopo esame isteroscopico ambulatoriale effettuato in donne che erano state sottoposte a rimozione di residui placentari postpartum o a un curettage ripetuto dopo aborto incompleto.
La sindrome di Asherman può essere peraltro la conseguenza anche di qualsiasi procedura intrauterina al di fuori della gravidanza. In uno studio prospettico randomizzato su donne sottoposte a chirurgia isteroscopia, Taskin ha riscontrato che la frequenza della syndrome di Asherman era pari al 6.7% nelle pazienti sottoposte a resezione del setto e al 31.3% e 45.5% nelle pazienti sottoposte a miomectomia singola o multipla, rispettivamente. L'inci-

denza di aderenze intrauterine dopo ablazione termica con palloncino è stata riportata pari al 36.4%, ma le aderenze possono svilupparsi dopo diverse tecniche di ablazione endometriale.
Il ruolo della componente infettiva nella formazione delle aderenze è ancora controverso. Diversi autori hanno sostenuto che la causa principale delle aderenze intrauterine è rappresentata dall'infezione, specialmente endometrite cronica o subacuta, mentre altri ritengono che i processi infiammatori contribuiscono al danno indotto dal trauma nella formazione delle aderenze.
Un'altra condizione all'origine delle aderenze può essere l'endometrite tubercolare, che può esitare in aderenze severe, spesso con obliterazione totale della cavità e distruzione totale dell'endometrio con conseguente amenorrea e infertilità.

Sintomatologia

I sintomi della sindrome di Asherman comprendono anomalie mestruali, infertilità, aborti ripetuti e altre complicazioni della gravidanza.
Le più comuni sono ipomenorrea e amenorrea, che si verificano nel 68% delle pazienti. L'eziologia dell'amenorrea sono le aderenze cervicali e/o uterine che bloccano il flusso mestruale, con o senza fibrosi endometriale severa e distruzione dell'intero strato basale dell'endometrio. Occasionalmente sono presenti dismenorrea e dolori addominali. L'ostruzione del canale cervicale può condurre a amenorrea secondaria, dolori ciclici e ematometra. L'infertilità può essere associate alla sindrome di Asherman come conseguenza dell'occlusione degli osti tubarici, della cavità uterina o del canale cervicale. Queste occlusioni e aderenze possono ostacolare la migrazione degli spermatozoi o l'impianto. Schenker ha riportato che l'infertilità era presente nel 43% delle donne con sindrome di Asherman studiate.
Aderenze moderate possono essere associate a aborti ripetuti. E' stato riportato che, in 165 gravidanze in donne con sindrome di Asherman, il tasso di abortività era del 40%. Aborti ripetuti sono peraltro associati a ripetuti D&C, che possono causare una sindrome di Asherman.
Il tasso di complicazioni della gravidanza nelle pazienti con sindrome di Asherman è elevato, comprendendo gravidanza ectopica, (inclusa gravidan-

za cervicale), parto prematuro, IUGR anche se nessuno studio ha previsto un vero gruppo di controllo.

Diagnosi

Indagini radiologiche

L'isterosalpingografia (ISG) è un metodo di screening semplice per le aderenze intrauterine, specialmente nelle pazienti infertili in quanto può fornire informazioni aggiuntive sulle tube. Wamsteker ha descritto in dettaglio l'aspetto ISGrafico delle aderenze intrauterine, come difetti che appaiono come strutture intrauterine a margini netti irregolari situate al centro o ai margini della cavità. Nei casi di maggiore gravità, si può osservare una parziale obliterazione della cavità. Nelle aderenze severe, la cavità uterina è completamente distorta e ristretta ed entrambe le tube sono occluse.

In diversi studi che hanno esaminato il valore della ISG nella diagnosi delle aderenze intrauterine, l'ISG è risultata accurata come l'isteroscopia anche se la natura dei difetti di riempimento intrauterino può essere identificata con precisione solo dall'isteroscopia. In uno studio prospettico di Soares l'ISG è risultata avere una sensibilità del 75% nella diagnosi delle aderenze intrauterine e un valore predittivo positivo del 50%.

L'ISG tuttavia non può diagnosticare la fibrosi endometriale nei casi senza aderenze, inoltre ha un'alta percentuale di falsi positivi, oltre1/3 dei casi. Infine, le aderenze minori più sottili possono non produrre ombre anomale all'ISG.

L'ecografia è una procedura non invasiva che permette la visualizzazione della cavità uterina, cosa che non è possible invece durante l'ISG o l'isteroscopia quando la cavità uterina è obliterata. Schlaff ha riscontrato che le pazienti con un endometrio apparentemente normale al di sopra del livello dell'ostruzione hanno una prognosi più favorevole dopo il trattamento isteroscopico e hanno migliori prospettive di riprendere flussi mestruali postoperatori regolari. La sensibilità dell'ecografia transvaginale è stata riportata pari al 52% e la specificità solo dell'11%, decisamente bassa. L'ecografia 3-D è stata usata da alcuni autori per diagnosticare aderenze intrauterine, con una specificità del 45%. Nello studio di Soares, l'ecografia TV non ha diagnosticato alcun caso di aderenze intrauterine.

La sonoisterografia (SIG), che consiste nella ecografia TV con introduzione intrauterina di soluzione fisiologica, è stata riscontrata accurata come l'ISG e superiore all'ecografia TV nella diagnosi delle aderenze intrauterine. In uno studio sull'accuratezza diagnostica in 65 donne infertili, la SIG è risultata avere una sensibilità (75%) e una specificità (valore predittivo positivo del 42.9%) pari all'ISG. Tuttavia, come l' ISG, anche la SIG è utile solo nei casi con aderenze intrauterine parziali e non quando la cavità è completamente obliterata.

Isteroscopia diagnostica
E' il metodo più accurato per confermare la presenza, l'estensione e il grado delle aderenze, oltre alla qualità dell'endometrio. L'isteroscopia è considerata il gold standard per la valutazione della cavità uterina in questi casi.
Al-Inany ha descritto i diversi tipi di aderenze visualizzate per via isteroscopica. La fibrosi endometriale appare sotto forma di chiazze pallide all'isteroscopia. Il test al blue di metilene può essere usato per la diagnosi differenziale fra fibrosi e endometrio normale. Quando il blue di metilene viene iniettato attraverso il canale di ingresso dei liquidi dell'isteroscopio, l'endometrio si colora bene mentre il tessuto connettivo (fibrotico) e il miometrio non si colorano.

Trattamento

Scopi del trattamento
Il trattamento della sindrome di Asherman mira a restaurare le dimensioni e la forma della cavità uterina, prevenendo la riformazione delle aderenze, e a restaurare una funzione endometriale normale, oltre che a recuperare la fertilità.
Nel passato, prima dell'avvento dell'isteroscopia, la sindrome di Asherman veniva trattata con la D&C o con un semplice sondaggio della cavità e in qualche caso veniva utilizzata anche l'isterotomia laparotomica.

Adesiolisi isteroscopica
Il trattamento isteroscopico della sindrome di Asherman's fu introdotto alla

fine degli anni 70 - inizio anni 80 e divenne subito il trattamento di scelta. I vantaggi della mini invasività e della visualizzazione diretta sono evidenti.
La tecnica standard prevede di iniziare la procedura prima dell'OUI sulla linea centrale e di progredire in senso cefalico verso il fondo. Le aderenze centrali sono più facilmente identificabili e la loro dissezione più sicura. Il secondo step dopo l'adesiolisi centrale è l'adesiolisi laterale per identificare gli osti tubarici fino a che non viene reintegrata la normale architettura uterina. Quanto più l'adesiolisi è laterale e le aderenze sono dense, tanto più difficile è l'adesiolisi e tanto maggiore è il rischio di perforazione uterina.
Occasionalmente, la dissezione è fattibile con il solo isteroscopio, specialmente quando le aderenze sono velamentose. Quando le aderenze sono più dense e fibrose è necessario usare le forbici o strumenti elettrificati. La dissezione tagliente con strumenti meccanici ha il vantaggio di non danneggiare l'endometrio e di evitare le complicazioni elettro-chirurgiche.
L'adesiolisi isteroscopica è stata descritta sia con forbicine, che con strumenti elettro-chirurgici quali elettrodi monopolari, elettrodi bipolari e con vaporizzazione laser. L'adesiolisi con strumenti elettro-chirurgici o con vaporizzazione laser ha il vantaggio di un taglio efficace e preciso e di una contemporanea buona emostasi, che garantisce una buona qualità della visione, ma comporta un rischio di ulteriore danno endometriale, che può essere ridotto riducendo la potenza utilizzata per la lisi delle aderenze e utilizzando elettrodi ad ago invece che elettrodi ad ansa. Così facendo la sicurezza è elevata e il danno endometriale è limitato.
Con l'uso del laser, sia Nd-YAG che KTP laser, il danno tissutale è minimo con una profondità di necrosi di 1-2 mm.

Metodi di guida

L'adesiolisi isteroscopica comporta un rischio di perforazione uterina, specialmente quando le aderenze sono dense: per ridurre tale rischio sono stati proposti diversi metodi per guidare e controllare la procedura. Il metodo più utilizzato è la laparoscopia contemporanea, che offre la possibilità di prevenire la perforazione uterina con il vantaggio di identificare eventuali danni agli organi pelvici e di trattare eventuali danni uterini. Quando la parete uterina diventa sottile, la transilluminazione attraverso la parete uterina induce

ad un immediao arresto dell'isteroscopio: se occasionalmente si verifica una perforazione, vengono evitati ulteriori danni
L'ecografia sta assumendo un ruolo sempre maggiore come metodo di guida in alternativa alla laparoscopia ed è particolarmente importante nelle donne con aderenze severe, nelle quali può essere estremamente difficile identificare la cavità senza gli ultrasuoni. Yu afferma che la guida ecografica costituisce un metodo efficace per monitorare la procedura isteroscopica e guidare l'isteroscopio attraverso la cavità uterina anche quando le aderenze hanno completamente o quasi completamente obliterato la cavità stessa. Essa può ridurre significativamente il rischio di perforazione dell'utero, specialmente durante la dilatazione del canale cervicale. Inoltre è una tecnica atraumatica facilmente e prontamente disponibile.
È stata descritta anche la guida fluoroscopica, il cui scopo è comunque quello di identificare le aree di endometrio tra le aderenze. Broome ha usato un ago 16-G da 80-mm (Tuohy needle), introducendolo nel canale cervicale a lato di un isteroscopio diagnostico da 5-mm. Sotto controllo fluoroscopico e isteroscopico ha iniettato il mezzo di contrasto Ultravist 76.9% per identificare le aree di endometrio.
E' stato usato anche un catetere speciale con un palloncino in punta, inserito attraverso il canale. Un mezzo di contrasto radio- opaco è stato iniettato attraverso un canale laterale, mentre le forbicine isteroscopiche sono state introdotte attraverso il canale centrale del catetere per lisare le aderenze. Il tasso di successo è stato dell' 81.2%, ma questa tecnica è stata abbandonata a causa della cattiva tolleranza da parte della paziente, della cattiva visualizzazione e della difficoltà a lisare aderenze dense.

Tecniche di adesiolisi isteroscopica
Diverse tecniche sono state proposte. Sugimoto ha proposto una tecnica che prevede una adesiolisi centrale standard e una adesiolisi laterale con pinze di Kelly. Valle ha usato forbici isteroscopiche con iniezione di blue di metilene attraverso il canale di lavaggio per colorare l'endometrio e distinguerlo dal tessuto cicatriziale.
McComb ha proposto una tecnica diversa, utilizzando un dilatatore cervicale di Pratt introdotto attraverso il canale fino al corno al fine di mimare una lisi

di setto, sotto controllo laparoscopico. Il tessuto cicatriziale è stato tagliato con forbicine isteroscopiche con movimenti da lato a lato. Tutte le pazienti hanno ripreso flussi mestruali regolari e 5 su 6 hanno avuto una gravidanza. In caso di fallimento dell'isteroscopia Protopapas ha presentato la tecnica di scoring miometriale per il trattamento dei casi severi: vengono effettuate sotto controllo laparoscopico da 6 a 8 incisioni profonde longitudinali nel miometrio dal fondo all'istmo e un'incisione trasversale a livello del fondo per restaurare le dimensioni e la forma della cavità. 5 pazienti su 7 hanno ripreso una normale funzione mestruale.
Tutte queste tecniche hanno un alto tasso di recidive e di isteroscopie ripetute: la maggiore parte dei protocolli prevede peraltro un controllo isteroscopico dopo 2-3 cicli.



Fig.1 Aderenze istmiche

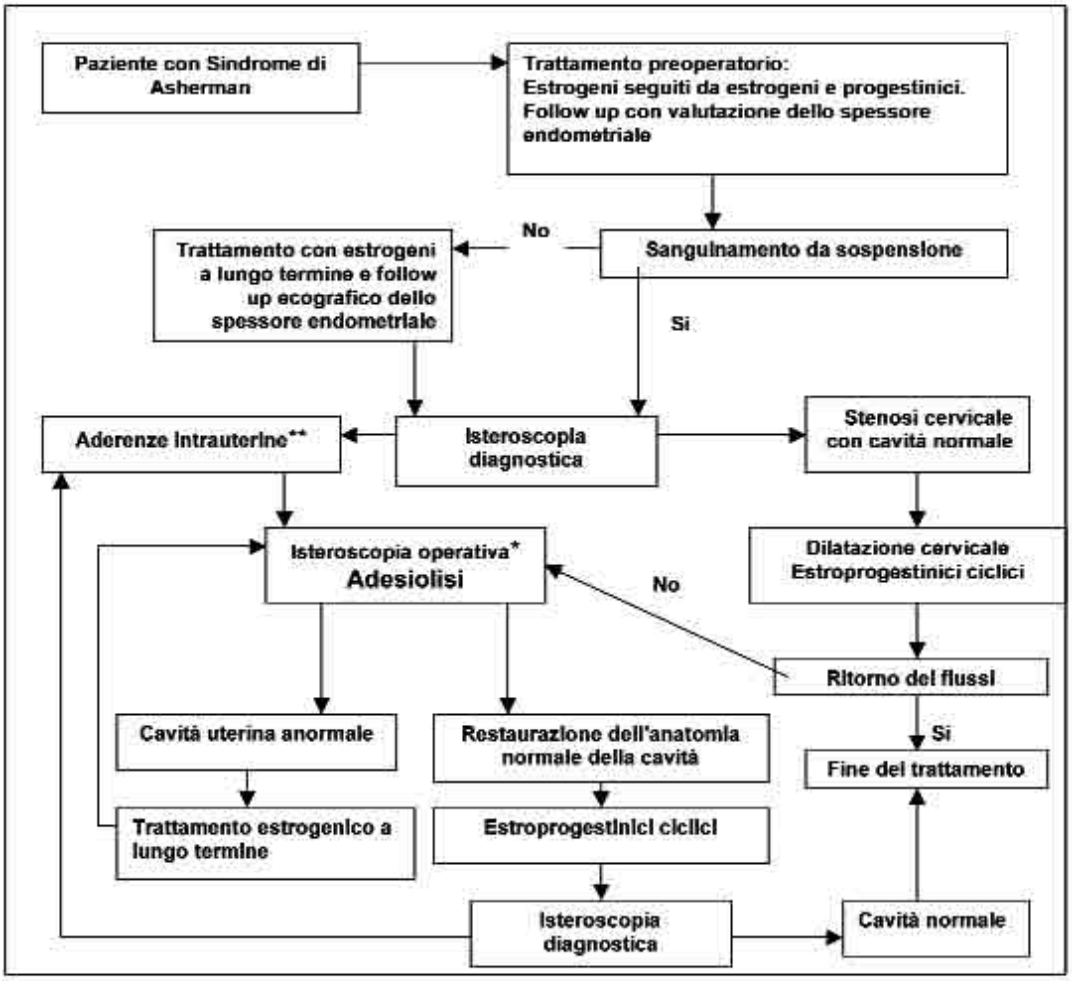


Fig.2 Lisi con forbicine



Fig. 3 Svuotamento dell'ematometra

FLOW CHART PER IL MANAGEMENT DELLE SINECHIE ENDOUTERINE



* Nei casi severi controllo ecografico o laparoscopico
** L'isteroscopia operativa può essere ripetuta al bisogno

Complicazioni

La complicanza più grave, la perforazione uterina, si verifica nel 2-9% dei casi in relazione alla gravità delle aderenze. Altre complicanze come emorragia o infezioni sono rare.

Prevenzione secondaria delle aderenze intrauterine

La percentuale di riformazione delle aderenze dopo adesiolisi isteroscopica è elevata (dal 20% al 62.5%). Questo ha indotto ad utilizzare diverse misure postoperatorie preventive:
Inserimento di uno IUD. Il razionale è che la separazione meccanica delle pareti della cavità uterina possa prevenire la riformazione delle aderenze. L'esame della letteratura mostra che soltanto il loop IUD può giocare qualche ruolo, ma esso viene usato raramente. Non ci sono comunque evidenze scientifiche dell'efficacia dell'IUD.
Inserimento di un catetere di Foley. Il rationale è lo stesso dello IUD, ovvero la separazione delle pareti. Il catetere è inserito per alcuni giorni fino a 3 mesi. Rispetto allo IUD, l'uso del catetere di Foley ha dimostrato una migliore restaurazione delle mestruazioni e un più alto tasso di concepimento. Gli svantaggi sono il rischio potenziale di infezioni ascendenti dalla vagina, una rigenerazione endometriale difficoltosa a causa della pressione esercitata dal palloncino e infine il discomfort della paziente.
Inserimento dell'acido ialuronico (AI). Proposto da diversi autori, l'acido ialuronico, un componente naturale della matrice extracellulare, è uno degli agenti antiaderenziali di barriera usati in chirurgia addomino pelvica. Un acido ialuronico modificato, comprendente Seprafilm (Genzyme Corporation, Cambridge, MA) e auto-cross-linked sotto forma di gel (Hyalobarrier gel; Baxter, Pisa, Italy), è stato usato per ridurre le aderenze intrauterine dopo adesiolisi. Il seprafilm, una membrana bioassorbibile derivante da AI modificato chimicamente (sodio ialuronato) e carbossimetilcellulosa, appare ridurre significativamente le aderenze intrauterine. Tsapanos ha riportato l'efficacia del Seprafilm in uno studio randomizzato per la prevenzione delle aderenze

dopo isterosuzione o curettage, con 10% di ricorrenza di aderenze nel gruppo trattato rispetto a 50% nel gruppo di controllo.
In uno studio prospettico randomizzato controllato Acunzo ha valutato l'efficacia di Hyalobarrier gel nel prevenire la riformazione delle aderenze dopo adesiolisi isteroscopica, dimostrando che il gel separa le pareti della cavità per almeno 72 ore e che la riformazione delle aderenze si riduce di oltre il 50%.
Come in chirurgia addominale, le barriere antiaderenziali sembrano avere un ruolo nella prevenzione futura della riformazione delle aderenze dopo adesiolisi isteroscopica.
Terapia ormonale estrogenica. L'uso degli estrogeni per favorire la riepitelizzazione è stato proposto in passato. E' stato dimostrato che le pazienti trattate dopo D&C hanno un endometrio più spesso rispetto ai controlli. Tuttavia, non vi è evidenza a supporto della tesi che il trattamento estrogenico possa ridurre la riformazione delle aderenze, anche se molti ginecologi lo utilizzano.

Risultati

L'esito chirurgico si giudica sulla base della restaurazione anatomica della cavità uterina, sulla restaurazione del flusso mestruale e della funzione riproduttiva. Il tasso di restaurazione anatomica varia dal 57.8 al 97.5% ma con un rischio di riformazione di aderenze. Il recupero delle mestruazioni è stato riportato dal 52.4% al 88.2%. Infine, il tasso di gravidanza sale dal 28.7% al 53.6% e quello di nascita di bambini vivi dal 46% al 74% prima e dopo il trattamento, rispettivamente. Le pazienti con storia di infertilità hanno un tasso di gravidanza del 45.6% dopo trattamento, se confrontate con le donne fertili con un tasso dell' 89.6%.
Non si deve tuttavia dimenticare che le donne che concepiscono dopo adesiolisi isteroscopica hanno un rischio più elevato di complicazioni della gravidanza, tra cui parto prematuro, anomalie della placentazione, ritenzione placentare, IUGR, e raramente rottura d'utero durante la gravidanza o il parto.

Conclusioni

L'adesiolisi isteroscopica è il gold standard per il trattamento chirurgico delle aderenze intrauterine. Il trattamento postoperatorio dovrebbe essere personalizzato. Sebbene diverse tecniche siano state proposte, l'opinione prevalente è che il trattamento preoperatorio con estrogeni può essere utile durante e soprattutto dopo l'adesiolisi.

Il controllo intraoperatorio con la laparoscopia o l'ecografia può essere utile nei casi più difficili. I metodi postoperatori di prevenzione secondaria hanno una scarsa evidenza di efficacia, tuttavia l'inserimento di un catetere di Foley per separare meccanicamente le pareti uterine può essere utile.

Un'isteroscopia diagnostica di controllo dovrebbe essere fatta dopo 2 mesi dall'adesiolisi.

Infine vi è crescente evidenza che le barriere antiaderenziali intrauterine possano essere utili per la prevenzione secondaria delle aderenze.

Bibliografia

1. *Fritsch H. Ein Fall von volligen Schwund der Gebaumutterhohle nach Auskratzung. Zentralbl Gynaekol 1894;18:1337–42.*
2. *Bass B. Ueber die Verwachsungen in der cervix uterinach curettagen. Zentralbl Gynakol 1927;51:223.*
3. *Stamer S. Partial and total atresia of the uterus after excochleation. Acta Obstet Gynecol Scand 1946;26:263–97.*
4. *Asherman JG. Amenorrhoea traumatica (atretica). J Obstet Gynaecol Br Emp 1948;55:23–30.*
5. *Asherman JG. Traumatic intrauterine adhesions. J Obstet Gynaecol Br Emp 1950;57:892–6.*
6. *Asherman JG. Traumatic intrauterine adhesions and their effects on fertility. Int J Fertil 1957;2:49–54.*
7. *Asherman JG. Les adherences intrauterines. Rev Fr Gynecol Obstet 1961;56:311.*

8. *Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. Fertil Steril 1982;37:593–610.*
9. *Chapman K, Chapman R. Asherman's syndrome: a review of the literature, and a husband and wife's 20-year world-wide experience. J R Soc Med 1990;83:576–80.*
10. *Toaff R, Ballas S. Traumatic hypomenorrhea-amenorrhea (Asherman's syndrome). Fertil Steril 1978;30:379–87.*
11. *March CM, Israel R, March AD. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. Am J Obstet Gynecol 1978;130:653–7.*
12. *Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1459–70.*
13. *Donnez J, Nisolle M. Hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). In: Donnez J, ed. Atlas of laser operative laparoscopy and hysteroscopy. New York: Press-Parthenon, 1994:305–22.*
14. *The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril 1988;49:944–55.*
15. *Wamsteker K, De Block S. Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation. In: Sutton C, Diamond M, eds. Endoscopic surgery for gynecologists. London: WB Saunders, 1998:511–24.*
16. *Nasr AL, Al-Inany HG, Thabet SM et al. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions. Gynecol Obstet Invest 2000;50:178–81.*
17. *Smid I, Bedo T. Curettage during puerperium and its late consequences. Zentralbl Gynakol 1978;100:916–20.*
18. *Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW et al. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. Hum Reprod 1998;13:3347–50.*
19. *Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I et al. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy—a prospective study. Hum Reprod 1993;8:442–4.*
20. *Badawy SZ, Orbuch L, Khurana KK. Secondary amenorrhea with severe intrauterine adhesions and chronic uterine torsion after cesarean section in a teenage girl. J Pediatr Adolesc Gynecol 1998;11:93–6.*
21. *Taskin O, Sadik S, Onoglu A et al. Role of endometrial suppression on the fre-*

quency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000;7:351–4.

22. *Leung PL, Tam WH, Yuen PM. Hysteroscopic appearance of the endometrial cavity following thermal balloon endometrial ablation. Fertil Steril 2003;79:1226–8.*
23. *Mukul LV, Linn JG. Pregnancy complicated by uterine synechiae after endometrial ablation. Obstet Gynecol 2005;105:1179–82.*
24. *Taskin O, Onoglu A, Inal M et al. Long-term histopathologic and morphologic changes after thermal endometrial ablation. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002;9:186–90.*
25. *Taylor PJ, Cumming DC, Hill PJ. Significance of intrauterine adhesions detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women and role of antecedent curettage in their formation. Am J Obstet Gynecol 1981;139:239–42.*
26. *Rabau E, David A. Intrauterine adhesions: etiology, prevention, and treatment. Obstet Gynecol 1963;22:626–9.*
27. *Czernobilsky B. Endometritis and infertility. Fertil Steril 1978;30:119–30.*
28. *Smid A,BorsosA, Takacs I. Etiology of Asherman's syndrome (intrauterine synechia). Zentralbl Gynakol 1980;102:380–5.*
29. *ShafferW. Role of uterine adhesions in the cause of multiple pregnancy losses. Clin Obstet Gynecol 1986;29:912–24.*
30. *Netter AP, Musset R, Lambert A et al. Traumatic uterine synechiae: a common cause of menstrual insufficiency, sterility, and abortion. Am J Obstet Gynecol 1956;71:368–75.*
31. *Letteries GS. Structural abnormalities of the uterus: intrauterine adhesions. In: Letterie GS, ed. Structural abnormalities and reproductive failure: effective techniques for diagnosis and management. Malden, MA: Blackwell Science, 1998:251–73.*
32. *Hare AA, Olah KS. Pregnancy following endometrial ablation: a review article. J Obstet Gynaecol 2005;25:108–14.*
33. *Forssman L. Posttraumatic intrauterine synechiae and pregnancy. Obstet Gynecol 1965;26:710–3.*
34. *Dicker D, Feldberg D, Samuel N et al. Etiology of cervical pregnancy. Association with abortion, pelvic pathology, IUDs and Asherman's syndrome. J Reprod Med 1985;30:25–7.*
35. *Klyszejko C, Bogucki J, Klyszejko D et al. Cervical pregnancy in Asherman's syn-*

drome. Ginekol Pol 1987;58:46–8.

36. *Wamsteker K. Intrauterine adhesions (synechiae). In: Brosens I, Wamsteker K, eds. Diagnostic imaging and endoscopy in gynecology: a practical guide. London: WB Saunders, 1997:171–84.*
37. *Fayez JA, Mutie G, Schneider PJ. The diagnostic value of hysterosalpingography and hysteroscopy in infertility investigation. Am J Obstet Gynecol 1987;156:558–60.*
38. *Soares SR, Barbosa dos ReisMM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. Fertil Steril 2000;73:406–11.*
39. *Raziel A, Arieli S, Bukovsky I et al. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. Fertil Steril 1994;62:1080–2.*
40. *Schlaff WD, Hurst BS. Preoperative sonographic measurement of endometrial pattern predicts outcome of surgical repair in patients with severe Asherman's syndrome. Fertil Steril 1995;63:410–3.*
41. *Salle B, Gaucherand P, de Saint Hilaire P et al. Transvaginal sonohysterographic evaluation of intrauterine adhesions. J Clin Ultrasound 1999;27:131–4.*
42. *Sylvestre C, Child TJ, Tulandi T et al A prospective study to evaluate the efficacy of two- and three-dimensional sonohysterography in women with intrauterine lesions. Fertil Steril 2003;79:1222–5.*
43. *Pal A, Babinszki A, Vajda G et al. Diagnosis of Asherman's syndrome with three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:341–3.*
44. *Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. J Clin Ultrasound 1993;21:87–95.*
45. *Rudigoz RC, Salle B, Piacenza JM et al. Hysterosonographic study of the uterine cavity. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1995;24:697–704.*
46. *Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:986–93.*
47. *Taylor PJ, Hamou JE. Hysteroscopy in infertility and repeated pregnancy loss. In: Gordon AG, Lewis BV, DeCherney AH, eds. Atlas of gynecologic endoscopy. London: Mosby-Wolfe, 1995:162.*
48. *Sugimoto O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions. Am J Obstet Gynecol 1978;131:539–47.*
49. *Hamou J, Cittadini E, Perino A. Diagnosis and management of intrauterine adhesions by microhysteroscopy. Acta Eur Fertil 1983; 14(2):117-23.*

50. *Fedele L, Vercellini P, Viezzoli T et al. Intrauterine adhesions: current diagnostic and therapeutic trends. Acta Eur Fertil 1986;17:31–7.*
51. *Feng ZC, Yang B, Shao J, Liu S. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions after induced abortions: clinical analysis of 365 cases. Gynaecol Endosc 1999;8:95–8.*
52. *Chen FP, Soong YK, Hui YL. Successful treatment of severe uterine synechiae with transcervical resectoscopy combined with laminaria tent. Hum Reprod 1997;12:943–7.*
53. *Pabuccu R, Atay V, Orhon E et al. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. Fertil Steril 1997;68:1141–3.*
54. *Zikopoulos KA, Kolibianakis EM, Platteau P et al. Live delivery rates in subfertile women with Asherman's syndrome after hysteroscopic adhesiolysis using the resectoscope or theVersapoint system. Reprod Biomed Online 2004;8:720–5.*
55. *Newton JR, MacKenzie WE, Emens MJ et al. Division of uterine adhesions (Asherman's syndrome) with the Nd-YAG laser. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:102–4.*
56. *Chapman R, Chapman K. The value of two stage laser treatment for severe Asherman's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:1256–8.*
57. *Duffy S, Reid PC, Sharp F. In-vivo studies of uterine electrosurgery. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:579–82.*
58. *Roge P, Cravello L, D'Ercole C et al. Intrauterine adhesions and fertility: results of hysteroscopic treatment. Gynaecol Endosc 1997;6:225–8.*
59. *Chervenak FA, Neuwirth RS. Hysteroscopic resection of the uterine septum. Am J Obstet Gynecol 1981;141:351–3.*
60. *Cararach M, Penella J, Ubeda A et al. Hysteroscopic incision of the septate uterus: scissors versus resectoscope. Hum Reprod 1994;9: 87–9.*
61. *Yu D, Wong YM, Cheong Y et al. Asherman syndrome - one century later. Fertil Steril 2008;89(4): 759-79.*
62. *Broome JD, Vancaillie TG. Fluoroscopically guided hysteroscopic division of adhesions in severe Asherman syndrome. Obstet Gynecol 1999;93:1041–3.*
63. *Gleicher N, Pratt D, Levrant S et al. Gynaecoradiological uterine resection. Hum Reprod 1995;10:1801–3.*
64. *Karande V, Levrant S, Hoxsey R et al. Lysis of intrauterine adhesions using gynecoradiologic techniques. Fertil Steril 1997;68:658–62.*

65. McComb PF, Wagner BL. Simplified therapy for Asherman's syndrome. Fertil Steril 1997;68:1047–50.
66. Protopapas A, Shushan A, Magos A. Myometrial scoring: a new technique for the management of severe Asherman's syndrome. Fertil Steril 1998;69:860–4.
67. Polishuk WZ, Kohane S. Intrauterine adhesions: diagnosis and therapy. Obstet Gynecol Digest 1966;8:41.
68. March CM. Intrauterine adhesions. Obstet Gynecol Clin North Am 1995;22:491–505.
69. Comninos AC, Zourlas PA. Treatment of uterine adhesions (Asherman's syndrome). Am J Obstet Gynecol 1969;105:862–8.
70. Orhue AA, Aziken ME, Igbefoh JO. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis. Int J Gynaecol Obstet 2003;82:49–56.
71. Acunzo G, Guida M, Pellicano M et al. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study. Hum Reprod 2003;18:1918–21.
72. Burns JW, Skinner K, Colt J et al. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. J Surg Res 1995;59:644–52.
73. Tsapanos VS,Stathopoulou LP, Papathanassopoulou VS et al. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. J Biomed Mater Res 2002;63: 10–4.
74. Wood J, Pena G. Treatment of traumatic uterine synechias. Int J Fertil 1964;9:405–10.
75. Farhi J, Bar-Hava I, Homburg R et al. Induced regeneration of endometrium following curettage for abortion: a comparative study. Hum Reprod 1993;8:1143–4.
76. Preutthipan S, Linasmita V.A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. J Obstet Gynaecol Res 2003;29:33–7.
77. Pace S, Stentella P, Catania R et al. Endoscopic treatment of intrauterine adhesions. Clin Exp Obstet Gynecol 2003;30:26–8.
78. Deaton JL, Maier D, Andreoli J Jr. Spontaneous uterine rupture during pregnancy after treatment of Asherman's syndrome. AmJ Obstet Gynecol 1989;160:1053–4.
79. Hulka JF. Uterine rupture after treatment of Asherman's syndrome. Am J Obstet Gynecol 1990;162:1352–3.

CAPITOLO 19

METROPLASTICA

Indicazioni

L'utero setto è la più frequente malformazione uterina congenita, dovuta al mancato o incompleto riassorbimento del setto uterino mediano derivante dalla fusione delle pareti dei dotti di Müller. Solitamente si distinguono 2 sottoclassi di utero setto (Figg.1,2): completo, se la sepimentazione interessa tutta la cavità uterina, parziale o subsetto quando la sepimentazione si estende con grado variabile all'interno della cavità senza interessare la cervice (Fig.3). Talvolta, infine, il setto uterino può associarsi ad una duplicazione della cervice e ad un setto vaginale (Fig. 3).

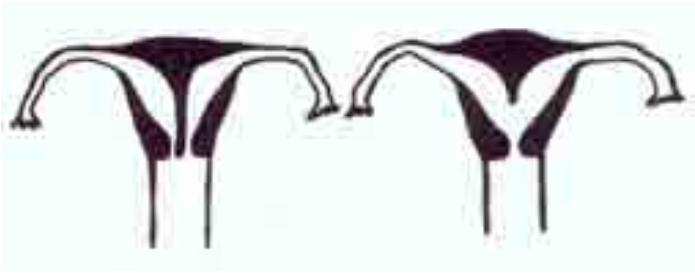


Fig. 1 Classificazione AFS dell'utero setto

L'utero setto si associa ad una maggiore incidenza di aborto nel I o nel II trimestre di gravidanza, parto pretermine, anomalie della presentazione, ritardo di crescita intrauterino e infertilità. Queste complicanze riconoscerebbero diversi fattori eziopatogenetici, quali un deficit di vascolarizzazione a livello del setto, un'aumentata pressione endouterina con relativa incompetenza cervicale, un'anomala espressione dei recettori per estrogeni e progesterone; pertanto la correzione chirurgica rappresenta il primo approccio terapeutico, qualora vi siano le indicazioni al trattamento.
La reale prevalenza delle anomalie Mülleriane nella popolazione generale non è ben conosciuta. I primi studi sulla prevalenza delle anomalie uterine congenite presentavano evidenti limitazioni dovute alle metodiche diagnostiche di allora che, in molti casi, consistevano semplicemente nell'esame clinico.
Tuttavia, sembra ragionevole stimare la incidenza dei difetti Mülleriani nel 3–5% della popolazione generale; in una review su oltre tremila casi l'inciden-

za media delle malformazioni uterine nella popolazione generale è risultata essere del 4.3%.
Tale percentuale aumenta fino al 20-25% nelle donne con aborti ricorrenti.
Raga e Vercellini riportano un'incidenza di utero setto rispettivamente del 33.6% e 54.2% e di utero arcuato del 32.8% e 8.1%; sommando le due percentuali si ottiene un'incidenza totale per i due gruppi del 66.4% e 62.3%, quindi molto elevata.
Nella review di Grimbizis, su un totale di 1.392 casi, si ricava che circa il 55% dei casi di malformazione uterina sono rappresentati da utero setto e arcuato.

Complicanze ostetriche

Circa il 20-25% delle donne con utero setto va incontro a complicanze ostetriche tra le quali l'aborto ricorrente e il parto pretermine sono le più frequenti. In una revisione dei dati del 2001 condotta su 198 pazienti con utero setto, per un totale di 499 gravidanze, è stata riscontrata una prevalenza di aborto, parto pretermine e parto a termine rispettivamente del 44,1%, 22,3% e 32,9%. Dati simili sono stati riportati da altri Autori nel corso degli ultimi vent'anni, definendo in modo inequivocabile il ruolo negativo che il setto uterino gioca nell'evoluzione della gravidanza. In considerazione di ciò, il miglioramento dell'outcome riproduttivo in donne con setto uterino, rappresenta il principale parametro di riferimento per la valutazione dell'efficacia dell'intervento di metroplastica isteroscopica e diversi studi, già da molti anni hanno messo in luce nelle pazienti sottoposte a tale intervento un significativo decremento del tasso di aborti e parti pretermine. In una casistica di 329 pazienti (Tab.1), per un totale di 366 gravidanze ottenute dopo resezione isteroscopica del setto uterino, sono stati osservati 60 casi di aborto ricorrente (16,4%) e 25 di parto pretermine (6,8%). Le percentuali riportate sono risultate di gran lunga inferiori rispetto a quelle registrate prima dell'intervento, pari rispettivamente a 86,4 % e 9,8 % per gli aborti e i parti pretermine (Tab. 2). In conclusione, sebbene i dati della letteratura indichino le complicanze ostetriche come la prima indicazione alla metroplastica isteroscopica nelle pazienti con setto uterino, completo o parziale, è doveroso ricordare che tale anomalia può associarsi frequentemente anche a dismenorrea e sanguinamenti uterini anomali e questi potrebbero rappre-

sentare un'ulteriore indicazione alla settoplastica, in particolar modo se associati ad una anamnesi ostetrica sfavorevole. Rimane controverso il ruolo della metroplastica nelle pazienti asintomatiche e/o nulligravide a scopo preventivo, in quanto il rischio di rottura d'utero e di taglio cesareo, secondo alcuni Autori, non giustificherebbe il ricorso sistematico all'intervento. D'altra parte, le numerose evidenze scientifiche ivi citate riportano da un lato una chiara associazione tra utero setto e complicanze ostetriche (soprattutto aborto e parto pretermine), dall'altro il miglioramento dell'outcome riproduttivo dopo la resezione del setto. Questo dato, in associazione alla relativa sicurezza e semplicità dell'intervento eseguito da operatori esperti, ha spinto diversi Autori a considerare la metroplastica isteroscopica un intervento da poter eseguire anche in via preventiva.

Study	Patients n	Conceiving n	Pregnancies n	Ectopics n (%)	Abortions n (%)	Preterm deliveries n (%)	Term deliveries n (%)	Live births n (%)
De Cherney et al. (1986)*	72/72	67	67 (+3)	0	8 (11,9)	1 (1,5)	58 (85,6)	58 (85,6)
Fayez (1986)*	19/19	16	16	0	2 (12,5)	0	14 (87,5)	14 (87,5)
Valle and Sciarra (1986)	12/12	10	10 (+3)	0	2 (20,0)	2 (20,0)	6 (60,0)	8 (80,0)
March and Israel(1987)*	91/66	57	56 (+7)	0	8 (14,3)	4 (7,1)	44 (78,6)	48 (85,7)
Perino et al. (1987)*	24/24	16	11 (+5)	0	1 (9,1)	0	10 (90,0)	10 (90,9)
Daly et al. (1989)*	70/66	54	84 (+4)	0	17 (20,2)	5 (6,0)	62 (73,8)	65 (77,4)
Choe and Baggish (1992)*	19/14	13	12 (+3)	0	1 (8,3)	1 (8,3)	10 (83,4)	10 (83,4)
Fedele et al. (1993)	102/?	66	66	0	10 (15,2)	10 (15,2)	45 (68,2)	55 (83,3)
Grimbizis et al. (1998)*	57/42	30	44	1 (2,3)	11 (25,0)	2 (4,5)	30 (68,8)	NM
Total	466/315	329	366	1 (0,3)	60 (16,4)	25 (6,8)	279 (76,2)	268/322 (83,2)

* Incluse le pazienti infertili; NM: non menzionato.

Tab. 1 - Outcome riproduttivo dopo metroplastica isteroscopica (Grimbizis et al. Human Reproduction Update 2001)

*Incluse le pazienti infertili, NM: non menzionato

Study	Patients n	Conceiving n	Pregnancies n	Ectopics n (%)	Abortions n (%)	Preterm deliveries n (%)	Term deliveries n (%)	Study
Fayez (1986)*	19	12	21	0	19 (90,5)	2 (9,5)	0	0
Valle and Sciarra (1986)	12	12	42	0	30 (71,4)	12 (28,6)	0	3
March and Israel (1987)*	91	79	240	0	212 (88,3)	21 (8,8)	7 (2,9)	12
Perino et al. (1987)*	24	16	27	0	24 (88,9)	3 (11,1)	0	3
Daly et al. (1989)*	70	55	150	0	130 (86,7)	13 (8,7)	7 (4,7)	10
Choe and Baggish (1992)*	19	18	41	0	31 (81,6)	6 (15,8)	1 (2,6)	4
Grimbizis et al. (1998)*	57	33	78	2 (2,6)	69 (88,4)	2 (2,6)	5 (6,4)	NM
Total	292	225	599	2 (0,3)	515 (86,4)	59 (9,8)	20 (3,3)	32/521 (6,1)

Tab. 2 - Outcome riproduttivo prima della metroplastica isteroscopica *(Grimbizis et al. Human Reprod Update 2001)*

Infertilità

La letteratura dell'ultimo ventennio riporta dati contrastanti in merito al ruolo delle malformazioni uterine congenite come causa di infertilità, sebbene sia stata suggerita una possibile interferenza dei difetti Mülleriani sui normali processi di impianto e placentazione. Una rewiew dei più importanti studi elaborata da Grimbizis et al. nel 2001 ha messo in luce una prevalenza di malformazioni uterine tra le donne infertili sovrapponibile a quella della popolazione generale, escludendo, quindi, un nesso eziopatogenetico diretto tra malformazioni ed infertilità, dato peraltro confermato anche da altri autori.

D'altra parte, dalla letteratura internazionale emerge anche un altro dato: nelle pazienti fertili la malformazione più comune registrata è l'utero arcuato,

mentre tra quelle infertili la prevalenza di utero setto è due volte superiore, suggerendo un possibile legame tra questa anomalia congenita e l'infertilità, soprattutto nelle forme secondarie. La discordanza dei dati analizzati si riflette nella pratica clinica sull'impiego della metroplastica in caso di infertilità senza altra causa nota, al fine di incrementare il tasso di gravidanza. Le evidenze scientifiche, per quanto contrastanti, sono fortemente limitate dalla disponibilità di dati provenienti prevalentemente da studi retrospettivi, condotti su piccoli campioni di pazienti non selezionate secondo criteri univoci. Il primo studio prospettico sull'impiego della metroplastica in pazienti infertili è stato pubblicato nel 2004 da Gomel et al. Gli Autori hanno riportato un tasso di gravidanza spontanea del 41% in donne sottoposte a metroplastica per setto uterino, in assenza di altre cause note di infertilità. Tale dato ha trovato conferma in un più recente studio prospettico controllato, condotto tra il 1997 e il 2003 da Mollo. su un campione di 44 pazienti con infertilità inspiegata e utero setto e un gruppo di controllo di 132 donne affette da infertilità senza causa: il più alto tasso di gravidanza rilevato nelle pazienti sottoposte all'intervento rispetto al controllo, supporta il trattamento del setto uterino, quando questo è riscontrato in corso di iter diagnostico di infertilità inspiegata, al fine di migliorare l'outcome riproduttivo delle pazienti.
In conclusione, sebbene le complicanze ostetriche rappresentino le principali indicazioni alla metroplastica, un possibile ruolo negativo del setto uterino anche nell'infertilità senza altra causa nota non può essere escluso. Le evidenze scientifiche in merito non mostrano un nesso eziopatogenetico diretto, ma non risultano comunque conclusive e necessitano di ulteriori approfondimenti. Alla luce dei più recenti studi prospettici ed in considerazione della relativa semplicità e sicurezza dell'intervento eseguito per via isteroscopica, appare lecito indicare l'impiego della metroplastica anche nelle pazienti infertili, soprattutto se nullipare oltre 35 anni d'età o che intendano sottoporsi ad un programma di PMA.

Tecniche

Tradizionalmente l'utero setto è stato trattato con l'approccio addominale (metroplastica sec. Jones o sec. Tompkins) con risultati eccellenti e sovrap-

ponibili in termini di outcome riproduttivo a quelli ottenuti con l'approccio isteroscopico, tuttavia oggi l'isteroscopia rappresenta l'opzione terapeutica di scelta per i numerosi benefici postoperatori (ridotta morbilità, assenza di tessuto cicatriziale sulla parete addominale e uterina, più breve convalescenza e più rapido ritorno alle attività quotidiane, significativa riduzione dei costi), della miglior capacità riproduttiva (assenza di riduzione del volume della cavità uterina, minore intervallo preconcezionale dopo l'intervento) e della modalità di espletamento del parto (evitando il taglio cesareo in elezione).
Gli aspetti attualmente dibattuti della metroplastica isteroscopica sono: l'indicazione al trattamento e la scelta della tecnica isteroscopica in relazione al tipo di malformazione.
Scelta della tecnica. Nel 1974 Edstrom introdusse il trattamento isteroscopico dell'utero setto, basato sul concetto della visione transcervicale del setto e della sua resezione mediante isteroscopia. Da allora la tecnica chirurgica è stata perfezionata e standarizzata, e la tecnologia ha messo a disposizione degli operatori strumenti sempre più sofisticati, miniaturizzati e sicuri: oggi sono disponibili due tipi di trattamento isteroscopico per i setti uterini - la chirurgia resettoscopica e la mini isteroscopia ambulatoriale - a ciascuno dei quali e' possibile applicare correnti monopolari o bipolari (Fig. 4). La maggior parte degli Autori esegue l'intervento in fase proliferativa iniziale, non considerando essenziale la preparazione farmacologica dell'endometrio ad eccezione di due condizioni: setti estesi o completi.
Qualunque sia il metodo usato, la tecnica chirurgica consiste nell'incisione del setto dall'apice, procedendo gradualmente verso il fondo; nel caso di setti spessi con ampio impianto fundico si procede nel contempo all'incisione del setto su ambo i lati, alternativamente, assottigliandolo gradualmente fino a lasciare un sottile sperone che poi viene inciso procedendo in senso laterale da un corno uterotubarico verso l'altro. La parte più delicata della procedura è decidere quando interrompere l'incisione del setto per evitare complicanze immediate (perforazioni) o tardive (sinechie postoperatorie, rotture uterine in successive gravidanze). I criteri generalmente utilizzati sono i seguenti: la metroplastica viene interrotta quando gli osti tubarici sono chiaramente e simultaneamente visibili in visione panoramica e l'endoscopio può essere mosso liberamente senza ostacoli da un recesso cornuale all'altro,

oppure quando l'incisione ha raggiunto il miometrio ed inizia un sanguinamento dai piccoli vasi miometriali del fondo, anche se l'allineamento non è stato completamente raggiunto. Il management dell'eventuale setto residuo riscontrato al successivo controllo isteroscopico è stato recentemente oggetto di dibattito in letteratura: anche se è stato suggerito che donne in età riproduttiva avanzata con abortività ricorrente possono beneficiare dell'eliminazione di minimi speroni residui noi riteniamo in accordo con altri Autori che uno sperone <1 cm non interferisce con l'outcome riproduttivo.
Riguardo al controllo intraoperatorio dell'intervento, il ruolo della laparoscopia si è profondamente modificato nell'ultimo decennio: tradizionalmente mirata alla valutazione della superficie sierosa del fondo, alla diagnosi differenziale tra utero setto/bicorne, al monitoraggio delle fasi chirurgiche al fine di evitare la perforazione uterina, la laparoscopia è oggi attualmente riservata al completamento del work-up diagnostico della sterilità o al trattamento di patologie pelviche concomitanti. Per l'accuratezza diagnostica e la possibilità di evitare un'indagine in anestesia generale, l'eco-3D in fase preoperatoria rappresenta l'esame di scelta nella pianificazione dell'intervento, permettendo un'accurata diagnosi differenziale tra utero setto/bicorne ed una precisa valutazione dello spessore del parete uterina sul fondo.
Non trova attualmente unanime consenso l'utilizzo routinario nel post-operatorio di dispositivi intrauterini, antibiotici o terapie ormonali per ridurre il rischio di aderenze o per promuovere una rapida riepitelizzazione endometriale.
La miniisteroscopia ambulatoriale si basa sul concetto di mini-invasività della tecnica, realizzabile grazie all'introduzione di isteroscopi di piccolo calibro a flusso continuo che utilizzano soluzione fisiologica per la distensione della cavità uterina, con diversi vantaggi: la procedura viene condotta in vaginoscopia, senza l'ausilio di pinze da presa sulla portio, evitando la dilatazione del canale cervicale, impiegando per l'incisione del setto ministrumenti a lama fredda (forbici) o elettrodi a corrente bipolare introdotti attraverso il canale operativo di 5 Fr. Per i setti "tipo b" che interessano il terzo superiore e medio della cavità uterina preferiamo la procedura "office" con l'elettrodo bipolare in rapporto a vantaggi connessi alla maneggevolezza e sicurezza della tecnica. L'elettrodo bipolare connesso al generatore elettrochirurgico Versapoint Bipolar System settato a "vapor cut" (VC1-100) permette un'incisione precisa del setto e la

contemporanea coagulazione di piccoli vasi miometriali; l'approccio vaginoscopico consente un maggiore rispetto dell'anatomia in quanto, evitando la dilatazione cervicale, si riducono i traumi cervicali, le perforazioni uterine, la necessità di analgesici nel postoperatorio, il rischio di incompetenza cervicale successiva soprattutto in donne nullipare sterili, la durata dell'intervento. Oltre all'anestesia periferica, numerosi dati della letteratura evidenziano la possibilità di effettuare le procedure "office" con una breve sedazione endovenosa o addirittura senza analgesia.

La procedura resettoscopica è attuata mediante un endoscopio da 26 o 22 Fr e un dispositivo elettrochirurgico con anse equatoriali (angolate a 90') mono o bipolari, richiede la dilatazione cervicale e la distensione della cavità uterina con soluzioni urologiche o fisiologiche in rapporto all'uso di corrente mono o bipolare, rispettivamente, che permettono un eccellente flusso continuo e forniscono un lavaggio costante della cavità ed una chiara visione. Preferiamo utilizzare il resettoscopio in previsione di procedure prolungate, in caso di setti estesi al terzo inferiore della cavità uterina oppure in caso di setti completi che coinvolgano la cervice, quando si pianifica di incidere il setto cervicale.

Nel caso di setto uterino completo sono proponibili due tecniche: alcuni autori trattano solo il setto del corpo risparmiando la porzione cervicale per ridurre il rischio di incompetenza cervicale secondaria, altri invece recidono sia la porzione intrauterina che quella cervicale in un unico tempo.

Il nostro atteggiamento si è modificato nel tempo. Per molti anni abbiamo eseguito la tecnica classica: la cervice dell'emicavità uterina più grande viene gradualmente dilatata fino a permettere l'introduzione di un resettoscopio da 22 o 26 Fr dotato della classica ansa equatoriale, mentre nell'emicavità contro laterale viene inserito un dilatatore curvo (Hegar) allo scopo di avere una guida che possa orientare la prima incisione alla cieca del setto uterino al di sopra dell'OUI da parte dell'ansa angolare. Il setto viene quindi inciso e fenestrato finché non si visualizza l'Hegar nell'emicavità opposta e successivamente tagliato verso il fondo con tecnica classica.

Negli ultimi due anni abbiamo trattato con rapidità e sicurezza cinque casi di setti uterini completi estesi alla cervice incidendo in un unico tempo la porzione cervicale ed uterina. La tecnica prevede la sezione con forbici del set-

to cervicale sulla guida visiva fino al terzo superiore allo scopo di ottenere un tratto unico di canale cervicale utile per l'introduzione del resettoscopio; la restante porzione apicale del setto cervicale viene quindi visualizzata con il resettoscopio e rimossa insieme al setto uterino con tecnica classica.
Riguardo *le correnti elettriche*, se il monopolare offre il vantaggio di non richiedere attrezzature specifiche perché l'unità per elettrochirurgia è di solito poco costosa, facilmente reperibile e disponibile nella maggior parte delle sale operatorie, l'utilizzo del bipolare offre i ben noti vantaggi di riduzione del rischio di intravasazione e danni elettrici dovute al monopolare ed ai mezzi di distensione urologici. Infatti, sebbene la metroplastica sia una procedura di solito breve che coinvolge tessuto avascolare, il rischio di sovraccarico di fluidi esiste quando si usano anse monopolari che necessitano di un mezzo di distensione della cavità uterina non elettrolitico; in aggiunta, danni termici del tratto genitale e viscerale possono essere causati da difetti di isolamento degli strumenti, uso improprio della corrente, posizionamento non corretto della piastra neutra. Al contrario, la soluzione salina evita sia i rischi di diffusione di energia attraverso il miometrio sia l'emodiluizione in caso di sovraccarico di fluidi a causa di una concentrazione di ioni simile a quella del plasma umano. Non impedisce tuttavia un eccessivo assorbimento di liquidi, quindi la quantità di soluzione salina utilizzata deve essere attentamente monitorata e registrata per evitare il rischio di ipertensione e di edema cerebrale.
Riguardo l'outcome riproduttivo, è stato già ipotizzato un vantaggio della elettrochirurgia bipolare rispetto a quella monopolare in rapporto al minore rischio di danni termici vascolari miometriali. In rapporto alla tecnica diversi autori confrontando i risultati ottenuti con microforbici, argon laser e resettoscopio con ansa elettrica monopolare hanno concluso che i risultati non sono influenzati dalla metodica utilizzata. In un recente studio multicentrico i dati relativi alle metroplastiche eseguite in 160 pazienti con utero setto "tipo b", affette da sterilita' primaria >2 anni o abortività ricorrente e randomizzate in due gruppi di trattamento (resettoscopio monopolare 26 Fr vs isteroscopia con microelettrodo bipolare) non hanno evidenziato differenze significative in termini di pregnancy e delivery rate in entrambi i gruppi.

Risultati

METROPLASTICA ISTEROSCOPICA E ABORTO RICORRENTE

La mancanza di studi prospettici randomizzati, che includano un gruppo di controllo costituito da pazienti sintomatiche (sterili o infertili) affette da utero setto non trattato, non consente una piena valutazione statistica dei risultati della metroplastica isteroscopica. Infatti, la valutazione dell'efficacia dell'intervento si basa a tutt'oggi su studi retrospettivi o prospettici non comparativi, in cui si riporta la prognosi riproduttiva delle pazienti prima e dopo l'intervento di metroplastica.

Ciononostante, tutti i lavori presenti in letteratura sono concordi nell'indicare come altamente efficace l'intervento di metroplastica: già in passato Ayhan ha dimostrato in una serie di 102 pazienti affette da utero setto, una riduzione del tasso di abortività dal 90% prima dell'intervento, al 17% dopo metroplastica tradizionale per via addominale.

Homer nella sua review del 2000, valutando oltre 650 pazienti, per un totale di più di mille gravidanze, riporta una drastica riduzione della percentuale di aborti dall'88% prima della metroplastica isteroscopica al 5.9% dopo l'intervento.

Pertanto, da un punto di vista clinico, sembra evidente che nelle pazienti con aborti ricorrenti la presenza di un setto uterino sia una chiara indicazione alla metroplastica.

Parimenti, nelle donne che hanno avuto due aborti spontanei, nelle quali non sono state identificate altre cause potenziali di abortività spontanea, il trattamento chirurgico dovrebbe essere raccomandato, e questo soprattutto in base a due considerazioni: la prima è che in termini numerici non è un aborto in più o in meno a fare la differenza in quelle pazienti che comunque manifestano una tendenza alla abortività spontanea ripetuta; la seconda riguarda la semplicità della tecnica chirurgica e la sua bassa morbilità.

Più controversa è la situazione in quelle donne che hanno avuto un solo aborto spontaneo. La maggior parte degli esperti ritiene di estendere comunque il trattamento chirurgico anche a questo gruppo di pazienti, anche se è vero che una buona parte di esse avrà spontaneamente una gravidanza a termine.

In questo caso, essendo la letteratura specifica meno consistente, l'indicazione

all'intervento sembra scaturire da considerazioni di tipo più indiretto: Golan in un lavoro di valutazione isteroscopica in pazienti con un solo aborto spontaneo del primo trimestre, trovò una incidenza di utero setto incompleto nel 25% di esse. L'autore conclude che l'utero sub-setto (utero setto incompleto) deve essere considerato una importante causa predisponente l'abortività spontanea e come tale costituisce una indicazione alla correzione chirurgica.
Pertanto, la storia pregressa di abortività spontanea, anche singola, costituisce un aspetto clinico e statistico importante da considerare nella scelta della strategia terapeutica. Certamente, sarebbe dirimente validare tale osservazione con uno studio prospettico randomizzato, che se poco realizzabile in caso di abortività ripetuta, potrebbe essere eticamente accettabile in caso di singolo aborto pregresso, in ragione della molteplicità di fattori che possono intervenire nel determinare tale condizione (genetici, infettivi, vascolari ecc). Cararach inoltre, suggerisce che situazioni coesistenti quali dismenorrea o perdite ematiche irregolari dovrebbero suggerire un trattamento chirurgico immediato.
Infine, l'età della paziente è un fattore importante da considerare: Choe suggerisce che ogni setto uterino debba essere corretto nelle pazienti di età superiore ai 35 anni, al fine di aumentarne la fertilità.

METROPLASTICA ISTEROSCOPICA E STERILITA'

Il ruolo della metroplastica isteroscopica nelle pazienti affette da sterilità primitiva è rimasto per lungo tempo un aspetto piuttosto controverso. Questo per diverse ragioni, quali il minor numero di lavori sull'argomento, le ridotte dimensioni dei gruppi di studio ed il fatto che spesso non venga riportata la distinzione tra pazienti sterili e pazienti con aborto ricorrente.
Riguardo queste pazienti, nel corso degli anni gli specialisti si sono divisi tra chi sosteneva la utilità dell'intervento di metroplastica e chi non individuava un reale vantaggio da questa posizione.
Dalla review sistematica di Homer si ricava, in base ai 7 studi considerati, per un totale di 84 pazienti, una percentuale di gravidanza dopo intervento del 48% nel gruppo di pazienti con sterilità primitiva. Nei gruppi più numerosi la percentuale di gravidanze dopo metroplastica oscilla in maniera molto ampia tra il 29% ed il 63%.

Se consideriamo altri lavori non compresi nello studio suddetto, Goldenberg riporta il 54% di gravidanze in un gruppo di 34 pazienti con sterilità primitiva dopo l'intervento chirurgico, mentre Grimbizis descrive un 63.6% di gravidanze su uno stesso gruppo di pazienti (21 gravidanze su un totale di 33 pazienti).
Come osservato anche da Fedele, i risultati della metroplastica isteroscopica nelle pazienti sterili sono in qualche misura inferiori rispetto alle pazienti con abortività ricorrente, ma questo dato sembra essere correlato alle cause concomitanti di sterilità piuttosto che all'efficacia della procedura: lo stesso autore riporta che il 35% delle pazienti sterili con utero setto aveva un reperto laparoscopico associato di endometriosi pelvica.
Certamente, negli anni più recenti sono emerse evidenze in letteratura che meglio hanno focalizzato la tematica della paziente sterile affetta da utero setto, oltre che studi di isteroscopia condotti sulle popolazioni di pazienti da sottoporre a fecondazione assistita.
Molto interessante è lo studio di Pabuccu, che rappresenta un superamento delle casistiche precedenti, sia perché si tratta di una delle serie più ampie (61 pazienti con utero setto e sterilità primitiva inspiegata sottoposte a metroplastica isteroscopica), sia perché dal gruppo di studio sono state escluse 74 pazienti nelle quali un controllo laparoscopico aveva mostrato la presenza di patologia pelvica di varia natura. In questo modo pertanto sono state prese in considerazione solo pazienti sterili la cui unica evidenza di patologia dell'apparato riproduttivo era l'utero setto.
La percentuale di gravidanza dopo metroplastica è stata del 41%, con un periodo di osservazione anche piuttosto breve (8–14 mesi).
Pertanto, la conclusione degli autori è che in effetti si confermano in questa popolazione di donne risultati leggermente inferiori rispetto al gruppo di pazienti con abortività ricorrente, tuttavia l'outcome riproduttivo riportato giustifica ampiamente l'esecuzione della metroplastica isteroscopica e più precisamente nelle seguenti condizioni:

- durante l'esecuzione di procedure chirurgiche per infertilità, quali isteroscopia e laparoscopia;
- nelle pazienti con sterilità primitiva di lunga durata;
- nelle donne di età superiore a 35 anni;
- nelle pazienti in cui è previsto un programma di fecondazione assistita.

Venturoli, peraltro, in uno dei pochi lavori in cui vengono differenziate pazienti con abortività ricorrente e pazienti con sterilità primitiva, descrive risultati assolutamente sovrapponibili nei due gruppi di pazienti dopo metroplastica isteroscopica: la percentuale di gravidanza dopo intervento era del 52.7% nel primo gruppo e del 52.1% nel secondo, laddove l'incidenza degli aborti spontanei post-intervento era rispettivamente del 20% e 25%.
Ma è il recente studio prospettico controllato di Mollo che dirime ogni dubbio sulla utilità della metroplastica isteroscopica nelle pazienti con sterilità primitiva: 44 donne affette da sterilità primitiva e utero setto (Gruppo A) vengono confrontate con un gruppo di controllo (Gruppo B) costituito da 132 donne che presentano sterilità primitiva inspiegata. Nel primo gruppo è stata eseguita la metroplastica isteroscopica, mentre nel secondo è stata adottata una strategia clinica di attesa.
La percentuale di gravidanza ottenuta dopo intervento chirurgico di rimozione del setto uterino (Gruppo A) è stata significativamente più elevata (38.6%, a termine il 34.1%) rispetto al gruppo di pazienti con sterilità "sine causa" (Gruppo B: 20.4%, a termine 18.9%).
Pertanto, questo dato ci autorizza a concludere che pazienti affette da utero setto e senza altre cause aggiuntive di sterilità, hanno una probabilità di concepire, dopo l'intervento di metroplastica, significativamente più alta rispetto a donne con sterilità primitiva idiopatica.
Se guardiamo poi, ai dati che emergono riguardo l'opportunità di eseguire la chirurgia isteroscopica prima di un programma di fecondazione assistita (relativa pertanto ad una popolazione di pazienti affette da sterilità primitiva), quasi tutti gli studi presenti in letteratura concordano sul fatto che la rimozione isteroscopica di polipi endometriali, miomi sottomucosi e malformazioni uterine (utero setto ed arcuato) determina un significativo incremento dell'outcome riproduttivo.
Nell'ambito di questo gruppo di pazienti mancano a tutt'oggi lavori nei quali vengano scorporati i dati relativi esclusivamente alla metroplastica isteroscopica.
Tuttavia appaiono estremamente importanti i risultati dello studio di Ban-Frangez su circa 140 pazienti con utero setto sottoposte a IVF/ICSI e divise in due gruppi: 31 donne con utero setto non operato, in gravidanza dopo IVF/IC-

SI e 106 donne in gravidanza dopo IVF/ICSI, previo intervento di metroplastica isteroscopica. Per ciascuna paziente del gruppo di studio venivano arruolate due pazienti consecutive nel gruppo di controllo, costituito da pazienti con utero normale, in gravidanza dopo ciclo IVF/ICSI.
L'outcome riproduttivo, valutato in questo caso come incidenza di aborto spontaneo dopo un ciclo di IVF/ICSI mostra una differenza assai significativa tra i due gruppi, essendo questa molto più elevata prima di metroplastica isteroscopica (78.9% vs 23.7% nel gruppo di controllo). Per contro, dopo la resezione chirurgica del setto uterino, la percentuale d'aborto diviene sovrapponibile con quella delle pazienti con utero normale.
Pertanto si può concludere che il setto uterino, a prescindere dalle sue dimensioni, rappresenta un importante fattore di rischio per abortività spontanea dopo IVF/ICSI e quindi, già solo per questo e pur volendo ignorare la sua interferenza negativa con la fase di attecchimento dell'embrione, andrebbe corretto preventivamente.



A *B* *C*

Fig. 2. A e B: setti completi; C: subsetto.

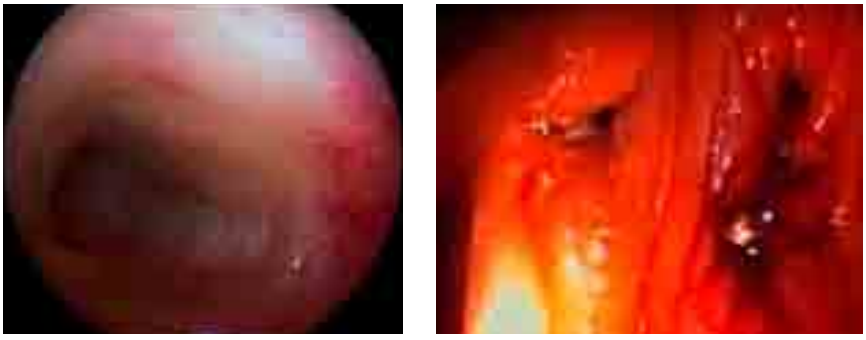


Fig. 3. Utero setto con doppia cervice



A *B*

Fig. 4. Esempi di metroplastica: A con resettore. B con elettrodo bipolare coassiale sottile twizzle

Bibliografia

1. *Acien P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. Human Reprod. 1997, 12,1372-1376*
2. *Ayhan A, Yucel I,Tuncer Z et al.Reproductive performance after conventional metroplasty: an evaluation of 102 cases. Fert. Steril. 1992, 57, 1194-96*
3. *Ban-Frangez H, Tomazevic T, Virant-Klun I et al. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009, 146, 184-7*
4. *Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R et al. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. Bipolar electrode. Hum Reprod. 2002; 17 (9): 2435-8*
5. *Bosteels J, Weyers S, Puttemans P et al. Hum Reprod Update 2010, 16, 1-11*
6. *Burchell RC, Creed F, Rasoulpour M et al. Vascular anatomy of the human uterus and pregnancy wastage. Br J Obstet Gynaecol 1978;85:698 –706.*
7. *Candiani GB, Fedele L, Zamberletti D et al. Endometrial patterns in malformed uteri. Acta Eur Fertil 1983;14:35–42.*
8. *Cararach M, Penella J, Ubeda A et al. Hysteroscopic incision of the septate uterus: scissors versus resectoscope. Hum Reprod. 1994; 9:87–97.*
9. *Choe K, Baggish S. Hysteroscopic treatment of septate uterus with neodymium-YAG laser. Fert.Steril. 1992, 57, 81-84*
10. *Colacurci N, De Franciscis P, Fornaio F et al. The significance of hysteroscopic treatment of congenital uterine malformations Reprod. Biomed. Online 2002, 4, 52-4*
11. *Colacurci N, De Franciscis P, Mollo A et al. Preoperative GnRH analogue in hysteroscopic metroplasty. Panminerva Med 1998; 40 (1): 41-4*
12. *Colacurci N, De Franciscis P, Mollo A et al. Small-diameter hysteroscope with versapoint vs resectoscope with unipolar knife for the treatment of septate uterus: a prospective randomized study. J Minim Invasive Gynecol 2007; 14 (5): 622-7*
13. *Colacurci N, De Placido G, Mollo A et al. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty. Eur J Obstet gynecol Reprod Biol 1996; 66: 147-50*
14. *Colacurci N, De Placido G, Perino A et al. Hysteroscopic metroplasty. J Am As-*

soc Gynecol Laparosc. 1998; 5 (2): 171-4

15. *Corson S. Operative hysteroscopy for infertility. Clin Obstet Gynecol. 1992, 35, 229-24*
16. *Daly, C.D., Maier, D.,Soto-Albors, C. (1989) Hysteroscopic metroplasty: six years experience. Obstet. Gynecol., 73, 201-205.*
17. *De Cherney, H.A., Russell, B.J., Graebe, A.R. et al. Resectoscopic management of mullerian fusion defects. Fertil. Steril. 1986, 45, 726-729.*
18. *Duffi S, Reid PC, Sharp F. In vitro study of uterine electrosurgery. Obstet Gynecol. 1991; 78: 213–220.*
19. *E. Lourdel, R. Cabry-Goubet, P. Merviel, et al. Septate uterus: role of hysteroscopic metroplasty. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 35 (2007) 811–818.*
20. *Fayez JA. Comparison between abdominal and hysteroscopic metroplasty. Obstet Gynecol. 1986;68:399–403.*
21. *Fedele L, Arcaini L, Parazzini F et al. Reproductive prognosis after hysteroscopic metroplasty in 102 women: life-table analysis. Fertil. Steril 1993, 59, 768-772*
22. *Fedele L, Bianchi S, Bocciolone et al. Relief of dysmenorrhoea associated with septate uteri after abdominal or hysteroscopic metroplasty. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73: 56–8.*
23. *Fedele L, Bianchi S, Marchini M et al. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. Fertil Steril. 1996; 65: 750 –2.*
24. *Garbin O, Ziane A, Castaigne V et al. Do hysteroscopic metroplasties really improve really reproductive outcome? Gynecol Obstet Fertil. 2006; 34: 813– 818*
25. *Ghi T, Casadio P, Kuleva M et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. Fertil Steril. 2009; 92 (2): 808-13*
26. *Giraldo JL, Habana A, Duleba AJ et al. Septate uterus associated with cervical duplication and vaginal septum. J Am Assoc Gynecol Laparosc. May 2000;7(2):277-9.*
27. *Golan A, Schneider D, Avrech O. Hysteroscopic findings after missed abortion. Fert.Steril. 1992 58, 508-510*
28. *Goldenberg M, Sivan E, Sharabi Z. Reproductive outcome following hysteroscopic management of intrauterine septum and adhesions. Hum Reprod. 1995, 10, 2663- 2665*
29. *Green L, Harris R. Uterine anomalies. Frequency of diagnosis and associated*

obstetrics complications . Obstet.Gynecol. 1976, 47, 427-429

30. *Greiss F, Mauzy C. Genital anomalies in women. Am.J.Obstet. Gynecol. 1961, 82, 330-339*
31. *Grimbizis G F, Camus M,.Tarlatzis B C, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Human Reproduction Update, Vol.7, No.1 pp. 161-174, 2001*
32. *Grimbizis, G., Camus, M., Clasen, K. et al. (1998) Hysteroscopic septum resection in patients with recurrent abortions and infertility. Hum. Reprod., 13, 1188-1193.*
33. *Heinonen PK, Pystynen PP. Primary infertility and uterine anomalies. Fertil Steril. 1983;40:311–316*
34. *Homer H, Li T, Cooke I. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fert.Steril 2000, 73, 1-14*
35. *Hundley AF, Fielding JR, Hoyte L. Double cervix and vagina with septate uterus: an uncommon müllerian malformation. Obstet Gynecol. Nov 2001;98(5 Pt 2):982-5.*
36. *Istre O, Schantz-Dunn J, Vellinga T. Uterine malformation: diagnosis and results after hysteroscopic metroplasty. Fert.Steril. 2010 Jan 29. (Epub ahead of print)*
37. *Jacobsen LJ, Decherney A. Results of conventional and hysteroscopic surgery. Shall we operate Mullerian defects? Hum Reprod. 1997; 12: 1376–1381.*
38. *Kormányos Z, Molnár BG, Pál A. Removal of a residual portion of a uterine septum in women of advanced reproductive age: obstetric outcome. Hum Reprod. 2006; 21 (4): 1047–1051*
39. *Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18:387–400.*
40. *Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V et al. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results?Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996;68:29–34.*
41. *March, M.C. and Israel, R. Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septate uterus. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987, 156, 834-842*
42. *Marwah V, Bhandari SK. Diagnostic and interventional microhysteroscopy with use of the coaxial bipolar electrode system. Fertil Steril 2003;79 (2): 413-7.*
43. *Mencaglia L, Tantini C. Hysteroscopic treatment of septate and arcuate uterus. Gynecol.Endosc. 1996, 5, 151-154*
44. *Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a*

prospective controlled trial. Fert.Steril. 2009, 6, 2628 -2631

45. *Pabuccu R, Atay V, Urman B et al. Hysteroscopic treatment of septate uterus. Gynecol. Endosc. 1995, 4, 213-215*
46. *Pabuccu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. Fertil Steril. 2004;81:1675–8.*
47. *Pace S, Cipriano L, Catania R et al. Septate uterus: reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty. Clin.Exp. Obstet.Gynecol. 2006, 33, 110.112*
48. *Patton PE, Novy MJ, Lee DM et al. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jun;190(6):1669-75.*
49. *Perino, A., Mencaglia, L., Hamou, J. et al. Hysteroscopy for metroplasty of uterine septa: report of 24 cases. Fertil. Steril. 1987, 48, 321-323.*
50. *Raga F, Bauset C, Remohi J et al. Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. Hum Reprod. 1997;12:2277–81.*
51. *Rock JA, Murphy AA. Anatomic abnormalities. Clin Obstet Gynecol 1986;29:886 –911.*
52. *Rock JA, Roberts CP, Hesla JS. Hysteroscopic metroplasty of the Class Va uterus with preservation of the cervical septum. Fertil Steril 1999; 72 (5): 942-5)*
53. *Sanders B. Uterine factors and infertility. J Reprod Med. 2006;51:169–176.*
54. *Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum Reprod Update. 2008 Sep-Oct;14(5):415-29.*
55. *Saygili-Yilmaz ES, Erman-Akar M, Bayar D, et al. Septate uterus with a double cervix and longitudinal vaginal septum.J Reprod Med. Oct 2004;49(10):833-6*
56. *Strassman E. Fertility and unification of double uteri. Fertil.Steril. 1966,17, 165-176*
57. *Tantini C, Tiso E, Napolitano AC et al. GnRH analogues for preparation for hysteroscopic metroplasty. Gynaecol Endosc 1996; 5: 161–3*
58. *Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. Fertil Steril. 2008;89:1–16.*
59. *Valle, F.R. and Sciarra, J.J. (1986) Hysteroscopic treatment of the septate uterus. Obstet. Gynecol., 67, 253-257.*
60. *Venturoli S, Colombo F, Vianello F et al. A study of hysteroscopic metroplasty in 141 women with a septate uterus. Arch Gynecol Obstet. 2002, 266, 157-9*

61. *Vercellini P, Costantini W., Uglietti A. Treatment of uterine malformations. Human Reprod. 1999,12, 95*
62. *Vercellini P, De Giorgi O, Cortesi I et al. Metroplasty for the complete septate uterus: does cervical sparing matter?J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996; 3 (4): 509-14.*
63. *Vilos GA. Intrauterine surgery using a new coaxial bipolar electrode in normal saline solution (versapoint): a pilot study. Fertil Steril 1999; 72: 740-3*
64. *Wai CY, Zekam N, Sanz LE. Septate uterus with double cervix and longitudinal vaginal septum. A case report. J Reprod Med. Jun 2001;46(6):613-7.*
65. *Wang J, XU K, Lin J et al. Hysteroscopic septum resection of complete septate uterus with cervical duplication, sparing the double cervix in patients with recurrent spontaneous abortions or infertility. Fertil Steril 2009; 91 (6): 2643-9.*

CAPITOLO 20

STERILIZZAZIONE TUBARICA ISTEROSCOPICA

Introduzione

Negli ultimi decenni la sterilizzazione tubarica si è inserita, tra i metodi per il controllo della fertilità, come una delle tecniche più utilizzate. Questo successo è merito soprattutto della sua sicurezza ed efficacia, ma in particolar modo dell'introduzione di procedure chirurgiche sempre meno invasive; recentemente infatti l'evoluzione della medicina ha permesso l'applicazione delle metodiche di sterilizzazione tubarica mediante approccio endoscopico. Secondo uno studio della U.S. National Survey of Family Growth del 2002 il metodo contraccettivo più utilizzato in donne tra i 15 e i 44 anni risulta essere il contraccettivo orale (28%) seguito dalla sterilizzazione tubarica (23.2%); tuttavia se il calcolo viene corretto per età >35 aa la percentuale maggiore tra le tecniche per il controllo della fertilità corrisponde proprio alla sterilizzazione tubarica. In Italia, invece, questa tecnica non riscuote egual consenso nella popolazione femminile, tanto è che nell'ultimo rapporto CENSIS 2000 non è neanche riportata la voce "sterilizzazione tubarica" tra le tecniche contraccettive; pertanto si può stimare che sia effettuata in meno dell'1% della popolazione in età feconda.
Le metodiche di sterilizzazione femminile hanno subito nel corso degli anni diverse evoluzioni, sia nell'approccio alle tube che nelle tecniche e nei materiali utilizzati, passando dalla via laparotomica (da fine '800) a quella laparoscopica (dal 1970 e tuttora l'approccio chirurgico per sterilizzazione tubarica più comunemente utilizzato), a quella culdoscopica fino alla recentissima via transcervicale; il razionale di tutte le tecniche è comune e consiste nell'interruzione della pervietà tubarica mediante: occlusione meccanica, elettrocoagulazione, legatura, dissezione.
Le metodiche più utilizzate consistono nella: salpingectomia parziale (sec. Pomeroy e Pomeroy modificata, Parkland, Irving, Uchida), elettrocoagulazione (bipolare, unipolare), applicazione di clips (Hulka, Filshie), applicazione di anelli o benderelle (silastic ring, silicone rubber band), applicazione di microinserti (ESSURE, ADIANA).
Se si paragonano i rischi e le complicanze relative alla sterilizzazione tubarica per via laparoscopica e per via laparotomia rispetto alla via transcervicale risulta evidente come quest'ultima sia più sicura.

Le principali complicazioni che si verificano durante l'intervento mediante accesso laparotomico interessano fino al 6% delle pazienti e sono rappresentate da infezioni, lesioni di organi endoaddominali, emorragie, complicanze associate all'anestesia, TVP.
Il tasso di complicanze legato alla procedura per via laparoscopica si aggira intorno all'1%. Complicanze minori includono lievi infezioni della ferita, sanguinamenti intraoperatori, ernia dell'accesso chirurgico; mentre le complicanze maggiori consistono in lesioni intestinali, del tratto urinario, dei grossi vasi. Quasi la metà delle complicanze si verifica durante l'installazione della laparoscopia: l'introduzione dell'ago di Verres e del primo trocar sono responsabili del 23.5% dei danni, il trocar sovrapubico del 76.5%. Nell'80% dei casi la complicanza è rappresentata dall'emorragia.
Un'opzione di sterilizzazione tubarica, utilizzata raramente, consiste nella via culdoscopia. La fimbriectomia, la tecnica di Pomeroy o le metodiche occlusive utilizzate normalmente in laparoscopia possono essere eseguite anche attraverso una colpotomia posteriore. Tale procedura ha il vantaggio di non richiedere incisione della parete addominale, di causare minor dolore postoperatorio e garantire un precoce ritorno all'attività lavorativa, tuttavia è controindicata nel sospetto di aderenze pelviche, in presenza di un utero di dimensioni aumentate o nel caso di impossibilità di porre la paziente in posizione litotomica. L'operatore deve avere un'ottima dimestichezza con la chirurgia vaginale per ridurre al minimo i rischi di lesioni intestinali, vescicali, emorragie, infezioni endopelviche. Resta comunque elevato il tasso d'insuccesso di questa procedura.
La procedura chirurgica più recente e più promettente è la sterilizzazione tubarica per via isteroscopica.

Sterilizzazione Tubarica Isteroscopica

I primi casi nella storia riportati di sterilizzazione transcervicale risalgono addirittura a metà del 1800; sono stati adoperati attraverso questo approccio metodi meccanici, termici, chimici, sclerotizzanti nell'intento di ottenere interruzione della pervietà tubarica.
Le sostanze chimiche utilizzate creano un danno tubarico permanente, ma

tali sostanze possono teoricamente passare in cavità peritoneale provocando danni agli organi endoaddominali. Anche la distruzione delle tube per effetto termico ha un'altissima probabilità di perforazione accidentale con danno agli organi contigui. Di contro, molte tecniche ostruttive presentano una bassa potenzialità di danno fisico severo ma anche una scarsissima efficacia. Altri metodi, in corso di studio, includono agenti sclerotizzanti (quinacrina ed eritromicina), ed una tecnica chiamata ADIANA, di recente approvazione, che combina danno termico locale superficiale (con radiofrequenza) ed impianto di una matrice (polimero di silicone) nel lume tubarico.
Ad oggi, la tecnica di sterilizzazione tubarica che ha mostrato il miglior rapporto costo-beneficio, nonché la migliore compliance della paziente e il minor tasso di complicanze ed eventi avversi, è la tecnica isteroscopica con applicazione di dispositivo ESSURE.
I vantaggi della moderna metodica di sterilizzazione tubarica isteroscopica consistono nel fatto che la procedura può essere eseguita ambulatorialmente, in assenza di anestesia, con ottima compliance da parte della paziente. La tecnica è sicura ed efficace, non necessita di alcuna incisione cutanea. Rispetto agli altri approcci (LPT, LPS) nella via isteroscopica si ha riduzione dei tempi di applicazione del dispositivo, ospedalizzazione, costi, rischi ed eventi avversi, con rapido recupero postoperatorio; inoltre è eseguibile in pazienti con elevato rischio chirurgico e/o anestesiologico.
La sterilizzazione tubarica per via isteroscopica è l'opzione ideale per pazienti non candidabili a sterilizzazione laparoscopica: donne obese e con patologie mediche severe.

Essure

L'unico sistema ad oggi validato per la sterilizzazione tubarica isteroscopica è il micro dispositivo ESSURE. Nel 2001 ESSURE ha ottenuto il marchio CE e, nel novembre 2002, ESSURE Permanent Birth Control System (Conceptus, San Carlos, CA) diventa il primo metodo di sterilizzazione transcervicale approvato dall' U.S. FDA (Food and Drug Administration) per l'utilizzo negli Stati Uniti.
L'ESSURE è un piccolo dispositivo flessibile spiraliforme (lunghezza 40 mm-

diametro 0.8 mm) realizzato in nitinol, acciaio inossidabile e fibre di polietilene. Il nitinol è una lega di nichel e titanio ampiamente utilizzata nella fabbricazione di vari tipi di cannule coronariche. L'acciaio inossidabile è impiegato in impianti come pace-maker e protesi ortopediche, mentre le fibre in polietilene vengono utilizzate nella fabbricazione di valvole cardiache artificiali, nel trattamento delle ernie e nella chirurgia vascolare.
Il microinserto ESSURE viene introdotto all'interno di ciascuna delle due tube (nella sezione prossimale del loro lume) mediante il canale operativo dei moderni isteroscopi ambulatoriali (Fig. 1). Il dispositivo viene rilasciato e si dilata fissandosi all'interno della tuba. La procedura si esegue in vaginoscopia, senza speculum e tenaculum, con isteroscopio rigido di diametro <5 mm con ottica 30° e canale operativo 5 Fr utilizzando soluzione fisiologica come mezzo di distensione. La tecnica può essere eseguita sia in sedazione sia utilizzando solo una premedicazione con un FANS (es: ketorolac e.v.). Consigliabile l'utilizzo di soluzione fisiologica tiepida come mezzo di distensione specie nei casi in cui non si utilizzi l'anestesia generale. E' importante sottolineare come eseguire la procedura a paziente sveglia permetta di identificare il corretto posizionamento del dispositivo anche nei casi di più difficile inserimento dove lo spasmo tubarico o l'eccessiva angolazione delle tube impediscono l'agevole penetrazione della microspirale nell'ostio tubarico. Infatti in tali casi il dolore evocato dal dispositivo permette di cambiare la direzione dell'isteroscopio trovando la giusta angolazione per introdurre il dispositivo, oppure permette di rallentare l'inserimento per vincere lo spasmo tubarico. Dopo aver incannulato le tube, le spirali stimolano una reazione tissutale che comporta l'invasione di macrofagi, fibroblasti, cellule giganti da corpo estraneo e cellule plasmatiche. Nei 3 mesi seguenti l'impianto del dispositivo la reazione infiammatoria da corpo estraneo indotta dalle microspirali applicate provoca un'occlusione fibrotica del lume tubarico determinando l'ostruzione definitiva e permanente delle tube; tale meccanismo impedisce agli spermatozoi di procedere attraverso le salpingi per raggiungere l'ovocita da fecondare (Fig. 2).
La procedura di inserimento ESSURE va eseguita in fase proliferativa del ciclo mestruale (tra il 7° e il 14° giorno), questo sia per una migliore visualizzazione di utero ed orifizi tubarici, sia per evitare il rischio di inserire il di-

spositivo con una gravidanza in corso. Il posizionamento ottimale si ottiene quando dall'ostio tubarico sono visibili da 3 ad un massimo di 8 spire intracavitarie (Fig. 3).
E' consigliabile attuare una contraccezione alternativa (preferibilmente con pillola estro-progestinica) per 3 mesi dall'intervento, tempo necessario per il verificarsi della reazione fibrotica tissutale.
Dopo 3 mesi dalla procedura è necessaria la verifica dell'avvenuta occlusione tubarica bilaterale mediante tecniche d'imaging (USG, Rx, ISG). Solo dopo tale conferma infatti la contraccezione può definirsi permanente.
Alcuni protocolli prevedono un'ecografia pelvica TV di controllo a 1 mese dall'inserimento per verifica della localizzazione delle microspirali ed isterosalpingografia a 3 mesi per verifica dell'occlusione tubarica (Fig 4).
Altri tengono in considerazione i potenziali rischi e reazioni avverse insite alla procedura isterosalpingografica (infezione, reazione vasovagale, perforazione uterina e sanguinamenti, dolore, alti costi) e si differenziano nel caso si ritenga la procedura d'inserimento soddisfacente o non soddisfacente. In caso di procedura soddisfacente (posizionamento bilaterale) è prevista una radiografia dopo 3 mesi; se il risultato dell' RX diretta dell'addome è soddisfacente è possibile interrompere l'uso di contraccettivi, in caso contrario è necessario eseguire un'isterosalpingografia. E' invece prevista direttamente, come step a 3 mesi dalla procedura, un' isterosalpingografia di controllo nei casi di posizionamento ritenuto insoddisfacente: posizionamento unilaterale noto (ad esempio salpingectomia), scarsa visibilità della cavità uterina o la presenza di oltre 12 spire in cavità, tempo di procedura superiore ai 15 min, comparsa di dolore persistente e crampi nei giorni successivi all'inserimento. In corso di valutazione è la possibilità di sostituire l'ISG con l'ecografia TV basale e la sonoisterografia (SIG)(Fig.5,6).
Indicazioni all'utilizzo di ESSURE sono il desiderio di contraccezione permanente, controindicazione all'utilizzo di altri metodi contraccettivi e controindicazioni assolute alla gravidanza; in particolare tale approccio è indicato per pazienti con rischio chirurgico e/o anestesiologico elevato e che non vogliono sottoporsi a chirurgia maggiore e/o anestesia generale; preferibilmente le pazienti candidate devono avere un'età ≥34-35 anni o comunque aver concluso il loro progetto riproduttivo.

Controindicazioni all'utilizzo di ESSURE sono in primis l'incertezza sul desiderio di porre fine alla propria fertilità, quindi malformazioni uterine maggiori, neoplasia ginecologica sospetta o accertata, gravidanza o sospetta gravidanza, parto-aborto spontaneo o IVG avvenuti meno di 6 settimane prima della collocazione del micro-inserto ESSURE. Anche la presenza o il sospetto di infezione pelvica, in atto o recente, il trattamento con immunosoppressori (inclusi i FANS) rappresentano ulteriori controindicazioni, mentre controindicazioni relative sono l'allergia al nichel e a mezzi di contrasto radiologici.
Nelle mani di un'operatore esperto la sterilizzazione isteroscopica è una procedura rapida ed esente da rischi con un alto tasso di soddisfazione da parte della paziente, anche se in una percentuale che va dal 2 al 4% si possono incontrare difficoltà di inserimento, le cui cause sono:
Anatomiche (82,6 %)

- Tube stenotiche
- Tube lateralizzate
- Ostio non visibile/fibrosi
- Aderenze uterine

Correlate alla procedura (15,9 %)

- Spasmo tubarico
- Visualizzazione

Correlate al dispositivo (1,4 %)
La procedura d'impianto del micro dispositivo è gravata da rischi minimi che consistono generalmente in: dolore pelvico, crampi addominali, nausea, sanguinamento genitale (per lo più riportati dalle donne relativamente al giorno della procedura).
Molto più raramente sono stati segnalati perforazione tubarica, infezioni, migrazione o espulsione del dispositivo, reazione vaso-vagale. Ciò è confermato da una review del database dell'FDA Manifacturer and User Facility Device Experience (dal 2002 al 2008) dove non viene riportato nessun evento avverso maggiore.
Rispetto a tutti i criteri, eccetto che per l'immediatezza della contraccezione, l'occlusione tubarica con Essure risulta uguale o superiore all'occlusione laparoscopica.

Analizzando i dati riportati nel CREST Study (Tab.1) risulta evidente come l'occlusione tubarica trans cervicale sia secondaria solo alla legatura monopolare in termini di efficacia.
Attualmente, quando vengono analizzate tutte le gravidanze riportate dopo la conferma isterosalpingografica, l'occlusione tubarica isteroscopica rappresenta la più efficace di tutte le tecniche di sterilizzazione femminile.

Tab. 1 - Confronto del rischio cumulativo di gravidanze nel CREST Study vs ESSURE.

Metodo	Follow up-5 anni
Bipolare	16.5 (10.6-22-4)
Monopolare	2.3 (0-4.8)
Banda di silicone	10 (6.4-13.5)
Spring clip	31.7 (22.6-40.7)
Salpingectomia di intervallo	15.1 (3.1-27.1)
Salpingectomia postpartum	6.3 (2.2-10.3)
Media di tutte le metodiche CREST	13.1 (10.8-15.4)
Essure	2.6 (0-7.9)

Fallimenti ESSURE:
Fino al 2007 sono state riportate 169 gravidanze su oltre 172.000 procedure, conseguenti ad una non corretta procedura pre e post impianto (Tab. 2).

Cause di gravidanza	Numero di gravidanze	%
Mancato follow-up (mancato controllo, mancanza di copertura contraccettiva nei 3 mesi successivi…)	62	37
Mancato follow-up da parte del chirurgo (mancato controllo a 3 mesi, mancata prescrizione di copertura contraccettiva nei 3 mesi successivi…)	12	7
Gravidanze durante la fase luteale (Per evitarlo, programmare la procedura nella fase post-mestruale)	17	10
Errata interpretazione del Rx addome o dell'ISG	51	30
Devices di primissima generazione	1	<1
Mancato riscontro dell'impianto in una o entrambe le tube	1	<1
Sconosciuta	25	15

Tab. 2 - Cause di 169 gravidanze su 172000 procedure

Come si evince dai dati della tabella gli insuccessi sono soprattutto legati ad un non corretto follow-up post-procedura.
I dati sul rapporto rapporto costi-efficacia dei differenti metodi di sterilizzazione sono limitati.
Per lo più i metodi messi a confronto riguardano la procedura ESSURE versus la sterilizzazione tubarica laparoscopica: Levie e Chudnoff nel 2004 riportano un costo totale della procedura ESSURE, pari a 1374 dollari verso un costo totale della legatura tubarica LPS pari a 3449; Hopkins et al nel 2003 riportano un costo totale della procedura ESSURE para a 2700 dollari (includendo 5 casi di coagulazione tubarica dopo fallimento di ESSURE) verso un costo totale di coagulazione tubarica bilaterale LPS pari a 2880 dollari.
Franchini in uno studio recente ha confrontato in maniera dettagliata gli attuali costi associati alla procedura di sterilizzazione transcervicale (ESSURE) rispetto a quella laparoscopica: dai dati raccolti risulta come siano necessari 2704 Euro per la procedura di sterilizzazione tubarica laparoscopica a confronto dei 1830 Euro per la procedura eseguita per via trans cervicale (ESSURE).



Fig.1 Inserimento dispositivo

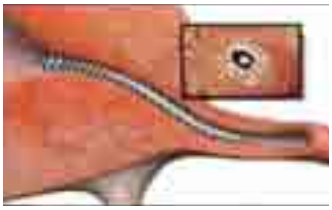


Fig.2 Dispositivo in sede e reazione fibrotica dopo 3 mesi



Fig.3 Tre spire intracavitarie



Fig.4 Controllo ISGrafico

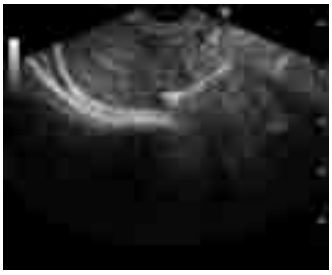


Fig.5 Visualizzazione ecografica



Fig.6 Controllo SIGrafico

Bibliografia

1. *Bollettino APOG. Monografia sulla contraccezione, 2002*
2. *Peterson HB. Sterilization. Obstet Gynecol, 2008;111:189-203.*
3. *Vieira EM, Fábio SV, Gueleri W et al. Caracteristicas dos candidates a esterilizacao cirurgica e os fatores associados ao tipo de procedimento. Cad. Saudè Publica Rio de Janeiro, 2005; 21(6):1785-1791.*
4. *Mumford SD, Bhiwandiwala PP, Chi IC. Laparoscopic and minilaparotomy female sterilisation compared in 15617 cases. The Lancet. 1980 Nov 15;2(8203):1066-70*
5. *Layde PM, Peterson HB, Dicker RC et al. Risk Factors for complications of interval tubal sterilisation by laparotomy. Obstet Gynecol. 1983 Aug;62(2):180-4.*
6. *Härkki-Sirén P, Kurki T. A nationwide analysis of laparoscopic complication. Obstet Gynecol. 1997 Jan;89(1):108-12*
7. *Leonard F, Lecuru F, Rizk E. et al. Perioperative morbidity of gynecological laparoscopy. A prospective monocenter observational study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Feb;79(2):129-3*
8. *Ogburn T., Espey E. Transcervical sterilization: past, present and future. Ostet Gynecol Clin N Am, 2007;34:57-72.*
9. *Smith R. Contemporary hysteroscopic methods for female sterilization. Int J Gynecol Obstet, 2010; 108 (1): 79-84.*

10. *Hurskainen R, Hovi SL, Gissler M et al. Hysteroscopic tubal sterilization: a systematic review of the Essure system. Fertil Steril, 2009;1-4.*
11. *Shavell VI, Abdallah ME, Shade GH Jr et al. Trend in sterilization since the introduction of Essure hysteroscopic Sterilization. J Minim Invasive Gynecol, 2009, vol 16-n°1, 22-27.*
12. *Ubeda A, Labastida R, Dexeus S. Essure: a new device for hysteroscopic tubal sterilization in an outpatient setting. Fertil Steril, 2004; 82:196-9.*
13. *Savage UK, Masters SJ, Smid MC et al. Hysteroscopic sterilization in a large group practice. Obstet Gynecol, 2009;114:1227-31.*
14. *Palmer SN, Greenberg JA. Transcervical sterilization: a comparison of Essure permanent birth control system and Adiana permanent contraception system. Rev Obstet Gynecol, 2009; 2 (2): 84-92.*
15. *Sinha D, Kalathy V, Gupta JK et al. The feasibility, success and patient satisfaction associated with outpatient hysteroscopic sterilisation. BJOG 2007, 114; 676-683.*
16. *Peterson HB, Hulka JF, Phillips JM et al. Laparoscopic sterilization. American Association of Gynecologic Laparoscopists 1991 membership survey.J Reprod Med. 1993 Aug;38(8):574-6.*
17. *Gerritse MB, Veersema S, Timmermans A et al. Incorrect position of Essure microinserts 3 months after successful bilateral placement. Fertil Steril, 2009;91:930.e1-e5.*
18. *Viviane F. Connor MD. Essure: A Review Six Years Later. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16 (3):282-290*
19. *RCOG 2004. Review. Failed sterilization: evidence- based review and medico-legal ramifications. BJOG, Dec 2004, vol 111, 1322-1332.*
20. *Trussel J, Lalla A, Doan Q. et al. Cost effectiveness of contraceptives in the United States. Contraception, 2009; 79: 5-14.*
21. *Franchini M, Cianferoni L, Lippi G et al. Tubal sterilization by laparoscopy or hysteroscopy: which is the most cost-effective procedure? Fertil Steril. 2009 Apr;91(4 Suppl):1499-502. Epub 2008 Oct 18.*

CAPITOLO 21

GESTIONE ISTEROSCOPICA DELLA RITENZIONE DI TESSUTO TROFOBLASTICO

Epidemiologia e clinica

La ritenzione di tessuto trofoblastico è una condizione non rara dopo aborto nel primo o secondo trimestre, parto vaginale o taglio cesareo, con una prevalenza riportata fino al 6%. Può essere pertanto considerata una complicanza relativamente frequente che in genere richiede un reintervento.
Le manifestazioni cliniche più frequenti sono il sanguinamento (continuo o intermittente) e la comparsa di infezioni. Talora è completamente asintomatica con riscontro ecografico alla visita di controllo. La formazione di sinechie e l'infertilità sono possibili complicanze tardive.

Iter diagnostico

La diagnosi è basata sull'utilizzo dell'ecografia transvaginale bidimensionale, tecnica di imaging indiretta eseguita mediante l'utilizzo di sonde endovaginali multifrequenza (3-9 MHz). Il sospetto diagnostico viene posto in presenza di una neoformazione endocavitaria iperecogena, disomogenea, con margine endometrio-miometriale mal definibile, con possibile falda fluida ipoecogena intracavitaria.
L'integrazione dell'imaging transvaginale con l'esame Color o Power-Doppler consente di aumentare l'accuratezza diagnostica della procedura. Alcazar e coll. riportano in una serie consecutiva di 62 pazienti un valore predittivo positivo dell'89% ed un valore predittivo negativo del 95%. L'utilizzo combinato anche della sonoisterografia consente di migliorare ulteriormente l'accuratezza del triage, ed in particolare la specificità, riportata fino al 100% nei lavori di Zalel e coll. (Fig. 1). L'ecografia transvaginale tridimensionale può essere utile per meglio definire la sede della lesione alla ricostruzione multiplanare del volume acquisito, con la possibilità di evidenziarla anche su un piano coronale (Figg. 2-4).
Il dosaggio sierico della ßhCG non è indicato per la diagnosi di ritenzione di materiale trofoblastico e non viene utilizzato.
L'isteroscopia è stata inizialmente utilizzata come tecnica di imaging diretto della cavità uterina che consente la conferma diagnostica di un eventuale so-

spetto ecografico. Il tessuto residuo appare di colore bianco- giallastro o giallo-brunastro, a superficie cerebroide, irregolare, a volte iperemico con vasi ectasici, ed è in genere di consistenza lardacea, friabile, facilmente sanguinante, circondato talvolta da circostante endometrio iperemico con micropoliposi diffusa riferibile ad endometrite e/o coesistente con sinechie intrauterine (Figg. 5 e 6).
Il trattamento è indicato per ridurre il rischio di insorgenza di sinechie endouterine che possono compromettere la fertilità.
In assenza di evidenza di vascolarizzazione all'interno di una lesione sospetta per materiale ovulare residuo è possibile proporre alla paziente una gestione osservazionale, non chirurgica, con controlli ecografici e/o sonoisterografici seriati. Tale riscontro ecografico è infatti riferibile a persistenza di materiale deciduale che viene spontaneamente espulso. In presenza di lesioni endocavitarie vascolarizzate ed estese al miometrio compatibili con materiale trofoblastico residuo è indicata la evacuazione chirurgica.

Iter terapeutico

Il trattamento più diffuso è la rimozione chirurgica "alla cieca" con curette, procedura inficiata da possibili complicanze come la perforazione uterina, la persistenza di materiale trofoblastico e la formazione di aderenza intrauterine. L'incidenza di sinechie diagnosticate con l'isteroscopia dopo curettage per aborto spontaneo è del 19%, e giunge al 40% dopo re-curettage per incompleta rimozione del tessuto trofoblastico ritenuto. E' quindi fondamentale ridurre il traumatismo e rendere mirata la procedura chirurgica per ridurre il rischio di queste complicanze.
Nell'ultimo decennio vari gruppi hanno riportato diverse esperienze isteroscopiche per la rimozione orientata (curettage dopo isteroscopia diagnostica) o mirata, selettiva del tessuto trofoblastico ritenuto (soprattutto con resettore).
La tecnica chirurgica isteroscopica deve tener presente alcune condizioni. In presenza infatti di tessuto necrotico e flogistico quale quello del materiale ovulare ritenuto è consigliabile l'utilizzo di pressioni endouterine basse, inferiori ai 70mmHg considerato il cut-off per il passaggio transtubarico del li-

quido di distensione endouterino. Tale necessità rende la procedura più complessa per la presenza in genere di un continuo sanguinamento endouterino, con necessità di adeguare i flussi di ingresso ed aspirazione del mezzo di distensione. Si consiglia di eseguire l'intervento con pompa peristaltica con flusso di ingresso impostato su 150 ml/min, pressione settata sui 50-60 mmHg e pressione di aspirazione su 0.1-0.2 bar.
L'intervento può essere eseguito sia con l'isteroscopio operativo che con il resettore da 21 o 26Fr.
La scelta dello strumento dipende dalle dimensioni e dalle caratteristiche ecografiche della lesione, dall'ambito in cui la procedura viene eseguita, dall'esperienza dell'operatore e dalla compliance della paziente. Se la lesione appare molto vascolarizzata e con vascolarizzazione estesa al sottostante miometrio si è in genere in presenza di una lesione ben adesa alla parete uterina con maggior disturbo e quindi minor compliance per la paziente durante la procedura. Si consiglia quindi un intervento ambulatoriale se la lesione appare poco vascolarizzata, di volume <4mL, in presenza di una paziente con buona compliance per procedure ambulatoriali e di un isteroscopista di buona esperienza. Fondamentale in questi casi ridurre al minimo i tempi di intervento per migliorare la compliance.
Visivamente è presente un chiaro piano di clivaggio tra tessuto deciduo-coriale e miometrio. In sua assenza si deve sospettare la presenza di anomalie della placentazione (placenta accreta).
Il trattamento isteroscopico ambulatoriale è consigliabile eseguirlo con strumentazione meccanica, talora esclusivamente la pinza da presa, che consente, attraverso movimenti di apertura e chiusura delle branche, il facile scollamento del tessuto residuo dal miometrio.
Il trattamento resettoscopico è consigliabile eseguirlo con ansa semicircolare da 4 mm "a freddo", cioè senza attivazione dell'elettrodo, al fine di evitare danni termici miometriali. La rimozione della porzione di materiale aggettante in cavità viene facilmente eseguita con ripetute manovre cranio-caudali, che causano talora possibili sanguinamenti che si risolvono con adeguato lavaggio ed aspirazione. La porzione di tessuto trofoblastico a più stretto contatto con il miometrio può risultare più difficilmente rimovibile per la difficoltà ad identificare un chiaro piano di clivaggio. Questo approccio tecnico,

descritto da Leone nel 2005, è stato riportato e sostenuto recentemente anche dal gruppo di Faivre e coll.
Anche per l'intervento resettoscopico sono fondamentali l'esperienza e la pazienza dell'operatore per ridurre rischi di complicanze. Sono infatti descritti casi di sactosalpinge identificati a breve distanza dall'intervento resettoscopico senza però una precedente esclusione di possibile presenza di tali lesioni tubariche prima della procedura. E' per questo comunque consigliabile l'utilizzo di basse pressioni, l'esecuzione di una profilassi antibiotica ed eventualmente l'esecuzione pre-operatoria di tamponi cervico-vaginali per germi comuni, clamidia e micoplasmi.
Entrambi i trattamenti possono essere eseguiti utilizzando la soluzione fisiologica come mezzo di distensione della cavità uterina.
E' consigliabile eseguire una profilassi antibiotica single shot con cefazolina 1gr ev trenta minuti prima della procedura o con Bassado 2cps 100mg se eseguita in ambito ambulatoriale.
Abbiamo confrontato l'esito a breve termine di 44 pazienti consecutive con ritenzione di materiale trofoblastico post-abortivo dopo evacuazione chirurgica della cavità uterina per aborto spontaneo o interruzione volontaria della gravidanza o post-partum. La diagnosi di ritenzione di materiale trofoblastico veniva fatta mediante ecografia transvaginale con color-Doppler ed in alcuni casi era integrata dalla sonoisterografia. Diciotto pazienti sono state trattate con ripetuta revisione della cavità uterina con isterosuzione e curettage, e le restanti 26 in endoscopia con isteroscopio operativo o resettore. Il tipo di intervento dipendeva dall'indicazione terapeutica suggerita da chi diagnosticava la presenza di materiale trofoblastico residuo. L'intervento isteroscopico era eseguito con pompa peristaltica con pressione settata a 50mmHg. Non si sono osservati dati demografici differenti nei due gruppi riguardo età, numero di gravidanze, parità e BMI. La durata media dell'intervento isteroscopico è stata di 24±13 minuti, significativamente superiore a quella della procedura "cieca" di 11±3 minuti ($p<0.005$). Quattro pazienti del gruppo re-curettage (28%) hanno presentato persistenza di materiale ovulare ritenuto dopo il secondo curettage e sono state sottoposte ad una definitiva rimozione isteroscopica; nessuna delle pazienti arruolate invece per la rimozione isteroscopica dopo il primo curettage ha presentato persistenza di tessuto ovu-

lare ($p<0.001$). La conclusione è stata quella di proporre a tutte le pazienti con ritenzione di materiale trofoblastico, in particolare se desiderose di prole, un re-intervento isteroscopico, o comunque un controllo ecografico al termine di un eventuale re-curettage. In termini di prevenzione secondaria, è comunque auspicabile dove possibile far seguire ad una evacuazione chirurgica sempre un controllo ecografico intra-operatorio al termine della procedura.
La prevenzione secondaria delle sinechie uterine è basata sulla esecuzione di una sonoisterografia o di una isteroscopia office a distanza di due-tre mesi dalla rimozione isteroscopica. Nell'esperienza di Faivre e coll. questa complicanza è stata riportata nel 9% dei casi sottoposti a second-look isteroscopico (44%), con semplice sinechiolisi isteroscopica per via smussa. La percentuale di gravidanze dopo questo approccio terapeutico è stata del 76%, con l'88% nelle donne di età inferiore ai 35 anni e il 66% in donne di età superiore ai 35 anni, simile a quella precedentemente riportata da Cohen e coll. dell'82%.

Conclusioni

- Il triage diagnostico della ritenzione di materiale trofoblastico è basato sull'ecografia transvaginale con color-Doppler, eventualmente integrata dalla sonoisterografia.
- Il trattamento isteroscopico con la rimozione selettiva del tessuto trofoblastico è una procedura sicura, efficace ed efficiente, che significativamente riduce il rischio di persistenza di tessuto trofoblastico ritenuto dopo re-intervento, ma deve essere eseguito da operatore esperto e con tecnica specifica ("a freddo", con basse pressioni).
- La prevenzione secondaria di persistenza di materiale trofoblastico dopo evacuazione chirurgica è basata sul controllo ecografico transvaginale intra-operatorio, auspicabile dopo ogni revisione della cavità uterina.
- La prevenzione secondaria di sinechie uterine è basata sulla esecuzione di una sonoisterografia o di una isteroscopia office a distanza di due-tre mesi dalla rimozione isteroscopica.

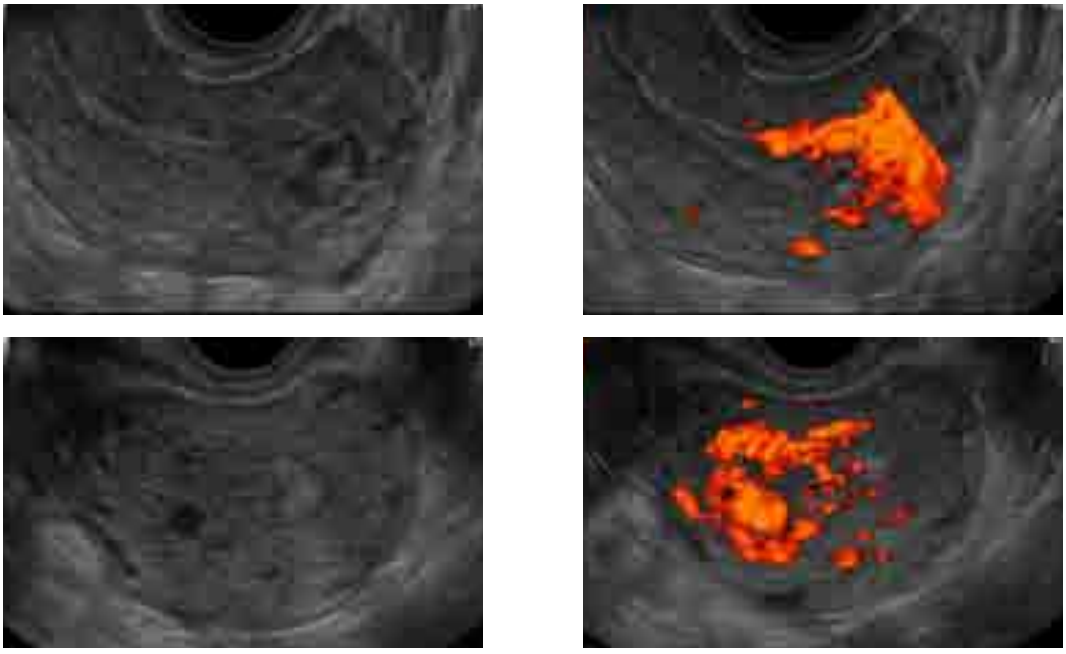


Fig 1 Ecografia transvaginale bidimensionale su scansione sagittale e trasversale con Power-Doppler con riscontro di neoformazione endocavitaria vascolarizzata riferibile tessuto trofoblastico ritenuto.

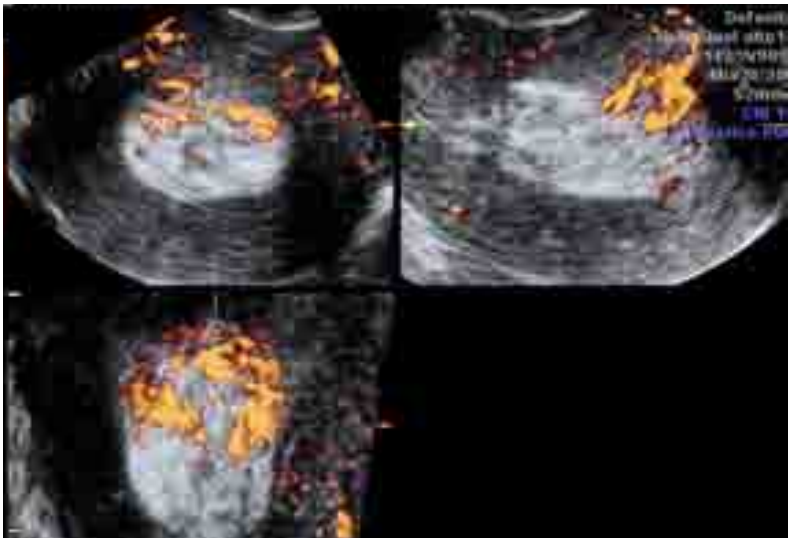


Fig 2 Ecografia transvaginale tridimensionale su scansioni trasversale, sagittale e coronale con power-Doppler con riscontro di neoformazione endocavitaria vascolarizzata riferibile ritenzione di tessuto placentare angolare sinistro.

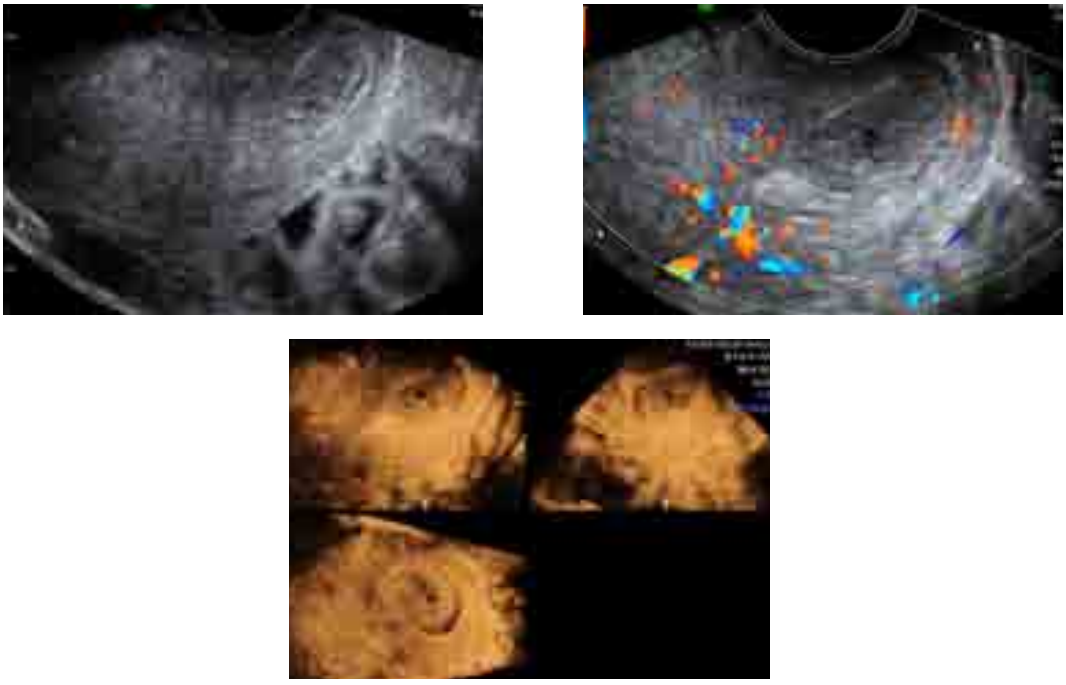


Fig 3 Ecografia transvaginale bidimensionale e tridimensionale su scansioni trasversale, sagittale e coronale con power-Doppler con riscontro di neoformazione endocervicale in espulsione non vascolarizzata riferibile ritenzione di tessuto placentare.

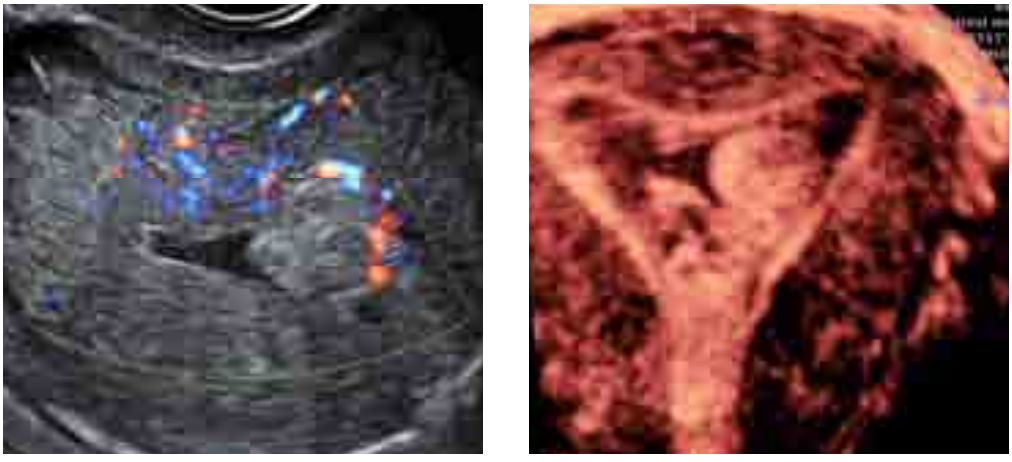


Fig 4 Sonoisterografia bidimensionale su scansione trasversale con B-Flow e tridimensionale su scansione coronale con riscontro di neoformazione endocavitaria vascolarizzata riferibile tessuto trofoblastico ritenuto angolare sinistro.

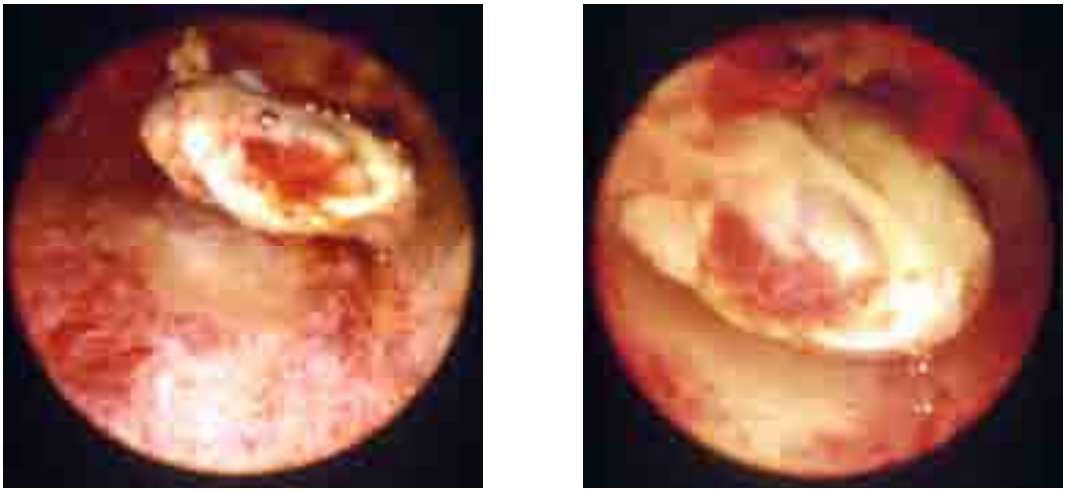


Fig. 5 Isteroscopia office con riscontro di neoformazione polipoide bianco-giallastra riferibile a tessuto trofoblastico ritenuto e circostante endometrio iperemico con micropoliposi diffusa riferibile ad endometrite.

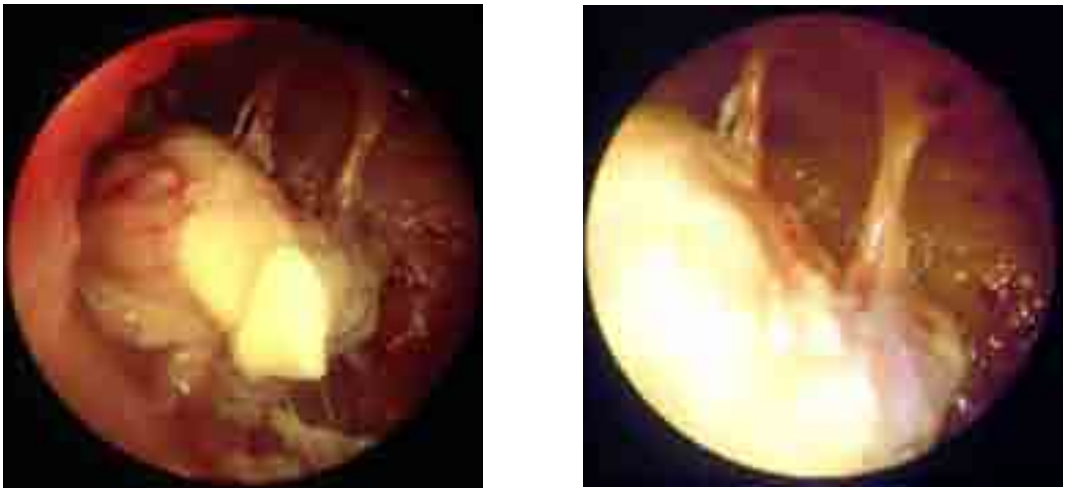


Fig 6 Isteroscopia office con riscontro di neoformazione polipoide bianco-giallastra riferibile a tessuto trofoblastico ritenuto con iniziale formazione di sinechie.

Bibliografia

1. *Alcázar JL. Transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler to detect residual trophoblastic tissue. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Jan;11(1):54-8.*
2. *Alcazar JL, Ortiz CA. Transvaginal color Doppler ultrasonography in the management of first-trimester spontaneous abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;102:83–87.*
3. *Cohen SB, Kalter-Ferber A, Weisz B, et al. Hysteroscopy may be the method of choice for management of residual trophoblastic tissue. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2001;8:199–202.*
4. *Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I et al. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesion evaluated by hysteroscopyda prospective study. Hum Reprod. 1993;8:442–444.*
5. *Golan A, Schneider D, Avrech O et al. Hysteroscopic findings after missed abortion. Fertil Steril. 1992;58:508–510.*
6. *Goldenberg M, Schiff E, Achiron R et al. Managing residual trophoblastic tissue: hysteroscopy for directing curettage. J Reprod Med. 1997;42:26–28.*
7. *Hoveyda F, Mackenzie IZ. Secondary postpartum haemorrhage: incidence,morbidity and current management. BJOG. 2001;108:927–930.*
8. *Leone F, Bignardi T, Marciante C et al. Hysteroscopy for selective removal of residual trophoblastic tissue. J Minim Invasive Gynecol. 2005;Sep-Oct (12), S30-S31.*
9. *Römer T. Post-abortion-hysteroscopy - amethod for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994;57:171–173.*
10. *Tam WH, Lau WC, Cheung LP et al. Intrauterine adhesions after conservative and surgical management of spontaneous abortion. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2002 May;9(2):182-5.*
11. *van den Bosch T, Daemen A, Van Schoubroeck D et al. Occurrence and outcome of residual trophoblastic tissue: a prospective study. J Ultrasound Med.2008 Mar;27(3):357-61.*
12. *Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW et al. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. Hum Reprod. 1994;13: 3347–3350.*
13. *Zalel Y, Cohen SB, Oren M et al. Sonohysterography for the diagnosis of residual trophoblastic tissue. J Ultrasound Med. 2001 Aug;20(8):877-81.*
14. *Zalel Y, Gamzu R, Lidor A et al. Color Doppler imaging in the sonohysterographic diagnosis of residual trophoblastic tissue. J Clin Ultrasound. 2002 May;30(4):222-5.*



MANUALE PER UN'ISTEROSCOPIA MODERNA

a cura di Massimo Luerti